

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019778

International filing date: 24 December 2004 (24.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-432777  
Filing date: 26 December 2003 (26.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

24.12.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

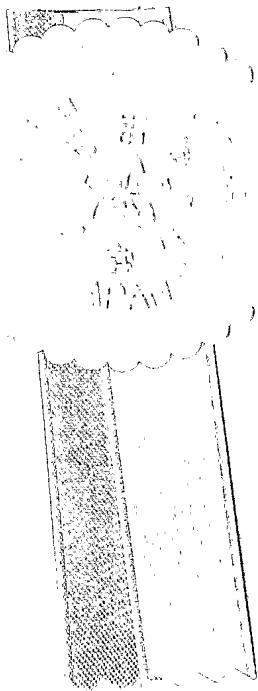
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年12月26日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-432777  
Application Number:

[ST. 10/C] : [JP2003-432777]

出願人 協和醸酵工業株式会社  
Applicant(s):



2005年 2月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** H15-2194T5  
**【提出日】** 平成15年12月26日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【国際特許分類】**
 A61K 31/426 AAB  
 A61K 31/427 AAB  
 C07D277/00  
 C07D277/02  
 C07D277/04

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
**【氏名】** 中島 高雄

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
**【氏名】** 菅原 正森

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
**【氏名】** 内田 真一

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
**【氏名】** 大野 哲司

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
**【氏名】** 野本 裕二

**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188 協和醸酵工業株式会社 医  
薬総合研究所内  
**【氏名】** 中里 宜資

**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000001029  
**【氏名又は名称】** 協和醸酵工業株式会社  
**【代表者】** 松田 譲

**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 008187  
**【納付金額】** 21,000円

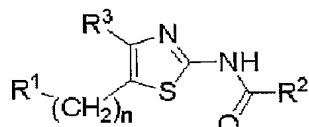
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(1)

式中、n は 0 ~ 3 の整数を表し、

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-N R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> (式中、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、-O R<sup>6</sup> (式中、R<sup>6</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または-C O R<sup>7</sup> [式中、R<sup>7</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-N R<sup>8</sup> R<sup>9</sup> (式中、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R<sup>8</sup> と R<sup>9</sup> が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する) または-O R<sup>10</sup> (式中、R<sup>10</sup> は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表す] を表し、

R<sup>2</sup> は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシを表し、

R<sup>3</sup> は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す] で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗剤。

【請求項 2】

R<sup>3</sup> が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求項 1 記載のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗剤。

【請求項 3】

R<sup>3</sup> が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項 1 記載のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗剤。

【請求項 4】

R<sup>3</sup> が置換もしくは非置換の 5 員環芳香族複素環基である請求項 1 記載のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗剤。

## 【請求項5】

$R^3$  が置換もしくは非置換のフリルである請求項1記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項6】

$R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-C(=O)R^7$ （式中、 $R^7$  は前記と同義である）である請求項1～5のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項7】

$R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項1～5のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項8】

$R^1$  が置換もしくは非置換の複素環基である請求項1～5のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項9】

$R^1$  が $-C(=O)R^7$ （式中、 $R^7$  は前記と同義である）である請求項1～5のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項10】

$R^7$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求項9記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項11】

$n$  が0である請求項1～10のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項12】

$R^2$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求項1～11のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項13】

$R^2$  が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基である請求項1～11のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

## 【請求項14】

請求項1～13のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体が関与する疾患の治療および／または予防剤。

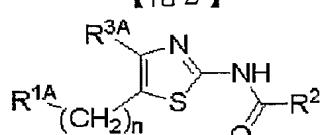
## 【請求項15】

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体が関与する疾患がパーキンソン病である請求項14記載の治療および／または予防剤。

## 【請求項16】

式 (IA)

## 【化2】



(IA)

[式中、 $n$  および $R^2$  はそれぞれ前記と同義であり、

$R^{1A}$  は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基。

くは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-N R^4 R^5$ （式中、 $R^4$  および $R^5$  は、それぞれ前記と同義である）、 $-O R^6$ （式中、 $R^6$  は前記と同義である）または $-COR^7$ （式中、 $R^7$  は前記と同義である）を表し（ただし、2-フリルを除く）

、 $R^{3A}$  は、置換もしくは非置換のフリルを表す（ただし、5-ホスホノフラン-2-イルおよび5-ニトロフラン-2-イルを除く）] で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 17】

$R^{3A}$  が置換もしくは非置換の2-フリルである請求項16記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 18】

$R^{1A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-COR^7$ （式中、 $R^7$  は前記と同義である）である請求項16または17記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 19】

$R^{1A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項16または17記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 20】

$R^{1A}$  が置換もしくは非置換の複素環基である請求項16または17記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 21】

$R^{1A}$  が $-COR^7$ （式中、 $R^7$  は前記と同義である）である請求項16または17記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 22】

$R^7$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である請求項21記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 23】

$n$  が0である請求項16～22のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 24】

$R^2$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求項16～23のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 25】

$R^2$  が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基である請求項16～23のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 26】

請求項16～25のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

#### 【請求項 27】

請求項16～25のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

#### 【請求項 28】

請求項16～25のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する中枢疾患の治療および／または予防剤。

#### 【請求項 29】

中枢疾患がパーキンソン病である請求項28記載の治療および／または予防剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】チアゾール誘導体

【技術分野】

## 【0001】

本発明はチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤などに関する。

【背景技術】

## 【0002】

アデノシンは生体内に広く分布し、その受容体を介して、中枢神経系、心筋、腎臓、肺、平滑筋などに対して様々な生理作用を示すことが知られている。アデノシン受容体については、これまでにA<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、A<sub>3</sub>の4種のサブタイプが見いだされている。サブタイプ選択性なそれぞれの受容体の拮抗薬や作動薬は、そのサブタイプの生理的意義および生体内の分布に基づく薬理的效果を発揮するものと期待される。このうち、A<sub>2A</sub>受容体は、脳内では特に線条体に局在化して存在しており、その機能の1つとして、神経伝達物質の遊離を抑制することが報告されている〔ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、168巻、p. 285 (1989年)〕。従って、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対する拮抗薬は、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、AIDS脳症、伝播性海綿状脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、多系統萎縮症、脳虚血、注意欠陥多動性障害、睡眠障害、虚血性心疾患、間歇性跛行症、糖尿病、不安障害（パニック発作およびパニック障害、恐怖症、脅迫性障害、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、身体障害または物質による不安など）、気分障害（うつ病、気分変調性障害、気分循環性障害など）などの治療および/または予防薬として期待される。

## 【0003】

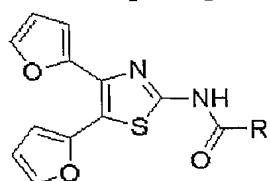
一方、チアゾール誘導体としては、多数の化合物が知られている（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5参照）が、アデノシン受容体に対する拮抗作用を有するチアゾール誘導体としては、アデノシンA<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有するもの（特許文献6および特許文献7参照）、アデノシンA<sub>2B</sub>受容体拮抗作用およびアデノシンA<sub>3</sub>受容体拮抗作用を有するもの（特許文献8参照）、ならびにアデノシンA<sub>1</sub>受容体拮抗作用およびアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有するもの（特許文献9参照）が知られている。

## 【0004】

さらに、4位にフリル基を有するチアゾール誘導体が知られている（特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献13、特許文献14、非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5参照）。また、式(X)

## 【0005】

## 【化3】



(X)

## 【0006】

(式中、Rはフェニルメチル、2-フリル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、2-ブロモフェニル、2-クロロフェニル、3-ブロモ-2-メトキシフェニル、4-tert-ブチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メ

チルフェニル、4-メトキシフェニル、2-メトキシフェニルまたはフェニルを表す)で表されるチアゾール誘導体がCASレジストリー・データベース (CAS REGISTRY Database) にケミカルライブラリーとして登録されている (レジストリ一番号: 341929-13-3, 341929-11-1, 341929-09-7, 341929-07-5, 341929-05-3, 341929-04-2, 341929-02-0, 341929-00-8, 341928-98-1, 341928-96-9, 341928-94-7, 341928-92-5, 341928-90-3, 341928-88-9, 341928-86-7, 341928-84-5, 341928-82-3, 341928-80-1)。

【特許文献1】米国特許第5314889号明細書

【特許文献2】特開2002-53566号公報

【特許文献3】国際公開第93/21168号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2001/74811号パンフレット

【特許文献5】国際公開第97/03058号パンフレット

【特許文献6】国際公開第99/21555号パンフレット

【特許文献7】特開2001-114779号公報

【特許文献8】国際公開第99/64418号パンフレット

【特許文献9】国際公開第2003/39451号パンフレット

【特許文献10】米国特許第6489476号明細書

【特許文献11】国際公開第2002/03978号パンフレット

【特許文献12】国際公開第01/47935号パンフレット

【特許文献13】国際公開第00/38666号パンフレット

【特許文献14】国際公開第00/14095号パンフレット

【非特許文献1】「ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ (Chemistry of Heterocyclic Compounds)」、2002年、第38巻、p. 873

【非特許文献2】「キミコーフアルマツエビッヂエスキー・ツーナル (Khimik o-Farmatsevticheskii Zhurnal)」、1974年、第8巻、p. 25

【非特許文献3】「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」、1970年、第13巻、p. 638

【非特許文献4】「キミヤ・ゲテロティリヘスキコ・セディネニ (Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii)」、1969年、第3巻、p. 498

【非特許文献5】「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)」、1962年、第27巻、p. 1351

### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

##### 【0007】

本発明の目的は、チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体が関与する各種疾患（例えは、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞などの虚血性疾患など）の治療および/または予防に有用なチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩などを提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

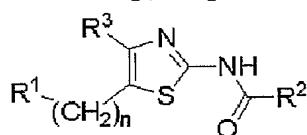
##### 【0008】

本発明は、以下の(1)～(29)に関する。

(1) 一般式 (I)

【0009】

【化4】

(1)  
【0010】

式中、nは0～3の整数を表し、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）、-OR<sup>6</sup>（式中、R<sup>6</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）または-COR<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>（式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は、同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>が隣接する窒素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環基を形成する）または-OR<sup>10</sup>（式中、R<sup>10</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表す]を表し、

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルケニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシを表し、

R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す]で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

(2) R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である (1) 記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

(3) R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換の芳香族複素環基である (1) 記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

(4) R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換の5員環芳香族複素環基である (1) 記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

(5) R<sup>3</sup>が置換もしくは非置換のフリルである (1) 記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

(6) R<sup>1</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または-COR<sup>7</sup>（式中、R<sup>7</sup>は前記と同義である）である

(1)～(5)のいずれかに記載のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤。

(7)  $R^1$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである (1) ~ (5) のいずれかに記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(8)  $R^1$  が置換もしくは非置換の複素環基である (1) ~ (5) のいずれかに記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(9)  $R^1$  が  $-COR^7$  (式中、 $R^7$  は前記と同義である) である (1) ~ (5) のいずれかに記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(10)  $R^7$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である (9) 記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(11)  $n$  が 0 である (1) ~ (10) のいずれかに記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(12)  $R^2$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換の低級アルコキシである (1) ~ (11) のいずれかに記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(13)  $R^2$  が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基である (1) ~ (11) のいずれかに記載のアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

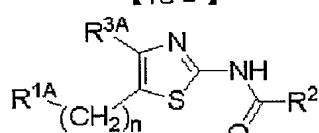
(14) (1) ~ (13) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン  $A_{2A}$  受容体が関与する疾患の治療および/または予防剤。

(15) アデノシン  $A_{2A}$  受容体が関与する疾患がパーキンソン病である (14) 記載の治療および/または予防剤。

(16) 式 (IA)

【0011】

【化2】



【0012】

[式中、 $n$  および  $R^2$  はそれぞれ前記と同義であり、

$R^{1A}$  は、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、 $-NR^4R^5$  (式中、 $R^4$  および  $R^5$  は、それぞれ前記と同義である)、 $-OR^6$  (式中、 $R^6$  は前記と同義である) または  $-COR^7$  (式中、 $R^7$  は前記と同義である) を表し (ただし、2-フリルを除く)

、 $R^{3A}$  は、置換もしくは非置換のフリルを表す (ただし、5-ホスホノフラン-2-イルおよび5-ニトロフラン-2-イルを除く) ] で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(17)  $R^{3A}$  が置換もしくは非置換の2-フリルである (16) 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(18)  $R^{1A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または  $-COR^7$  (式中、 $R^7$  は前記と同義である) である (16) または (17) 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(19)  $R^{1A}$  が置換もしくは非置換の低級アルキルである (16) または (17) 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(20)  $R^1 A$  が置換もしくは非置換の複素環基である (16) または (17) 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(21)  $R^1 A$  が  $-COR^7$  (式中、  $R^7$  は前記と同義である) である (16) または (17) 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22)  $R^7$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基である (21) 記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(23)  $n$  が 0 である (16) ~ (22) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(24)  $R^2$  が置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換の低級アルコキシである (16) ~ (23) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25)  $R^2$  が置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の单環性芳香族複素環基である (16) ~ (23) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(26) (16) ~ (25) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(27) (16) ~ (25) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤。

(28) (16) ~ (25) のいずれかに記載のチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する中枢疾患の治療および/または予防剤。

(29) 中枢疾患がパーキンソン病である (28) 記載の治療および/または予防剤。

#### 【発明の効果】

##### 【0013】

本発明により、チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗剤、アデノシン  $A_{2A}$  受容体拮抗作用を有し、アデノシン  $A_{2A}$  受容体が関与する各種疾患 (例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞などの虚血性疾患など) の治療および/または予防に有用なチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩などが提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0014】

以下、一般式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式 (I) および一般式 (IA) などの各基の定義において、

(i) 低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1 ~ 10 のアルキル、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。

(ii) 低級アルケニルおよび低級アルケニルオキシの低級アルケニル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ~ 10 のアルケニル、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。

(iii) 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2 ~ 10 のアルキニル、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。

(iv) シクロアルキルおよびシクロアルキルオキシのシクロアルキル部分としては、例えば炭素数 3 ~ 8 のシクロアルキル、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。

(v) アリールおよびアリールオキシのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチルなどがあげられる。

(v i) 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、具体的にはフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、ピラニルなどがあげられる。

(v i i) 単環性芳香族複素環基としては、上記の芳香族複素環基(v i)で示した5員または6員の単環性芳香族複素環基があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラニルなどがあげられる。

(v i i i) 5員環芳香族複素環基としては、上記の単環性芳香族複素環基(v i i)で示した5員の単環性芳香族複素環基があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリルなどがあげられる。

(i x) 複素環基および複素環オキシの複素環基部分としては、例えば脂環式複素環基、上記の芳香族複素環基(v i)で例示した基などがあげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、4～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基などがあげられ、具体的にはピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c] [1, 4] オキサジニルなどがあげられる。

(x) 隣接する窒素原子と一緒にになって形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)などがあげられ、具体的には1-ピロリル、ピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゾリジニル、ペルヒドロアゼピニル、ペルヒドロアゾシニル、スクシンイミド、フタルイミド、ピロリドニル、グルタルイミド、ピペリドニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、ヘキサドロピラジノ[2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8-イルなどがあげられる。

(x i) ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

(x i i) 置換低級アルキル、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換シクロアルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニルオキシおよび置換シクロアルキルオキシにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ[該置換低級アルコキシにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基(b)としては、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基など

があげられる）、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（b）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（b）と同義である）、アリールオキシ、複素環オキシなどがあげられる]、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール〔該置換アリールにおける置換基（c）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（b）と同義である）、シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基、アリールオキシ、複素環オキシなどがあげられる〕、置換もしくは非置換の複素環基〔該置換複素環基における置換基（d）としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（b）と同義である）、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、アリール、複素環基、アリールオキシ、複素環オキシなどがあげられる〕、置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換アリールオキシにおける置換基は、前記アリールにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環オキシ（該置換複素環オキシにおける置換基は、前記置換複素環基における置換基（d）と同義である）などがあげられる。

[0 0 1 5]

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、シクロアルキル、アリールおよびアリールオキシのアリール部分、複素環基および複素環オキシの複素環基部分、ならびにハロゲンは、それぞれ前記の低級アルキル (i)、シクロアルキル (i v)、アリール (v)、複素環基 (i x) およびハロゲン (x i) と同義であり、ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なっていてもよい。

(x i i i) 置換アリール、置換アリールオキシ、置換フェニル、置換5員環芳香族複素環基および置換フリルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～4の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アジド、アミノ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルケニル（該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキニル（該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（該置換シクロアルキルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルコキシ（該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノ（該置換低級アルキルアミノにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非

置換のジ低級アルキルアミノ（該置換ジ低級アルキルアミノにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ（該置換低級アルキルチオにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基は、前記置換アリールにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環基（該置換複素環基における置換基は、前記置換複素環基における置換基（d）と同義である）、置換もしくは非置換のアリールオキシ（該置換アリールオキシにおける置換基は、前記置換アリールにおける置換基（c）と同義である）、置換もしくは非置換の複素環オキシ（該置換複素環オキシにおける置換基は、前記置換複素環基における置換基（d）と同義である）、アミノスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノスルホニル（該置換ジ低級アルキルスルホニルにおける置換基は、前記置換低級アルコキシにおける置換基（a）と同義である）、エチレンジオキシなどがあげられる。

### 【0016】

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノスルホニルおよびジ低級アルキルアミノスルホニルの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールおよびアリールオキシのアリール部分、複素環基および複素環オキシの複素環基部分、ならびにハロゲンは、それぞれ前記の低級アルキル（i）、低級アルケニル（i i）、低級アルキニル（i i i）、シクロアルキル（i v）、アリール（v）、複素環基（i x）およびハロゲン（x i）と同義であり、ジ低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノスルホニルの2つの低級アルキル部分はそれぞれ同一でも異なっていてもよい。

（x i v）置換芳香族複素環基、置換単環性芳香族複素環基、置換複素環基、置換複素環オキシおよび隣接する窒素原子と一緒にになって形成される置換複素環基における置換基としては、前記置換アリールなどにおける置換基（x i i i）の定義であげた基に加え、オキソなどがあげられる。

### 【0017】

化合物（I）の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物（I）の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

### 【0018】

次に化合物（I）の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、定義した基が製造方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法〔例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワiley・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1981年）〕などを用いることによ

より、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

【0019】

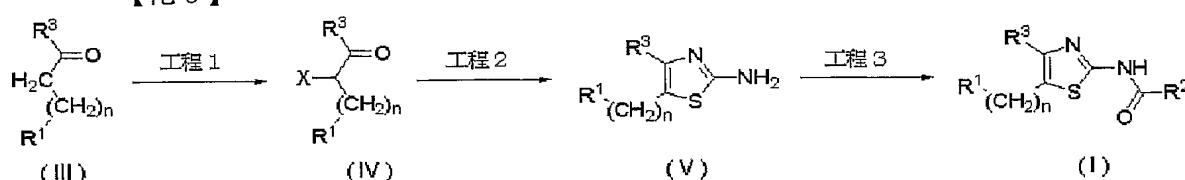
化合物(I)は、以下の工程に従い製造することができる。

製造法1

化合物(I)はWO2003-35639号、特開平5-155871号、特開平11-193281号などに記載の方法で、またはそれらに準じて製造することができる。すなわち、以下の工程に従って製造することができる。

【0020】

【化6】



【0021】

(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ およびnはそれぞれ前記と同義であり、Xは塩素、臭素またはヨウ素を表す)

工程1

市販の、または特開平11-193281号記載の方法でもしくはそれに準じて得られる化合物(I)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1~200当量の、好ましくは1~5当量のハロゲン化剤と、-30℃~150℃の間の温度で、好ましくは0℃~100℃の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより、化合物(IV)を製造することができる。

【0022】

ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素、N,N,N,N,N-テトラ-*n*-ブチルアンモニウムトリブロミド、ピリジニウムトリブロミドなどがあげられる。反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン(THF)、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程2

化合物(V)は、化合物(IV)と1~20当量のチオ尿素を、反応に不活性な溶媒中、-30℃~150℃の間の温度で、好ましくは室温~100℃の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

【0023】

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばトルエン、ヘキサン、THF、DMF、エタノール、アセトニトリルなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

工程3

化合物(I)は、化合物(V)と、1~100当量の $\text{R}^2\text{COX}^1$  (式中、 $\text{R}^2$ は前記と同義であり、 $\text{X}^1$ は前記Xと同義である) または1~100当量の $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$  (式中、 $\text{R}^2$ は前記と同義である) を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ1~100当量の塩基の存在下、-30℃~150℃の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

【0024】

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、1,2-ジメトキシエタン、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、N,N-ジ

メチルイミダゾリジノン（D M I）、N-メチルピロリドン（N M P）、スルホランなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン（D B U）、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウムなどがあげられる。

### 【0025】

また、別法として、化合物（I）は、反応に不活性な溶媒中、化合物（V）と1～30当量の縮合剤の存在下、必要に応じ1～30当量の適当な添加剤の存在下、1～50当量のR<sup>2</sup>COOH（式中、R<sup>2</sup>は前記と同義である）と、-30℃～100℃の間の温度で、5分間～48時間反応させることによっても製造することができる。

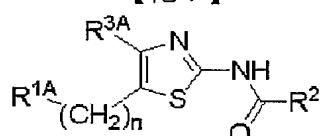
反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、1, 2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1, 4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド（EDC）、EDC塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩（BOP）、ベンゾトリアゾール-1-イルトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩（PyBOP）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）などがあげられる。添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物、トリエチルアミンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

### 製造法2

化合物（I）のうち、nが0であり、R<sup>1</sup>が-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である）である化合物（Ia）は、以下の工程に従って製造することもできる。

### 【0026】

#### 【化7】



#### 【0027】

（式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である）

### 工程4

化合物（VII）は、市販の、またはWO2003-35639号などに記載の方法でもしくはそれらに準じて得られる化合物（VI）を用い、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティ（J. Chem. Soc.）、114ページ（1947年）に記載の方法で、またはそれに準じて製造することができる。

### 【0028】

すなわち、化合物（VII）は、化合物（VI）を反応に不活性な溶媒中、1～20当量のN-ブロモコハク酸イミドと、-30℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

### 工程5

化合物（VIII）は、化合物（VII）を用い、EP518731号に記載の方法で

、またはそれに準じて製造することができる。

【0029】

すなわち、化合物（VIII）は、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、必要に応じ1～100当量の塩基の存在下、1～200当量のHNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である）と、-30℃～150℃の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができ、好ましくはDMFまたはDMAがあげられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどがあげられる。

工程6

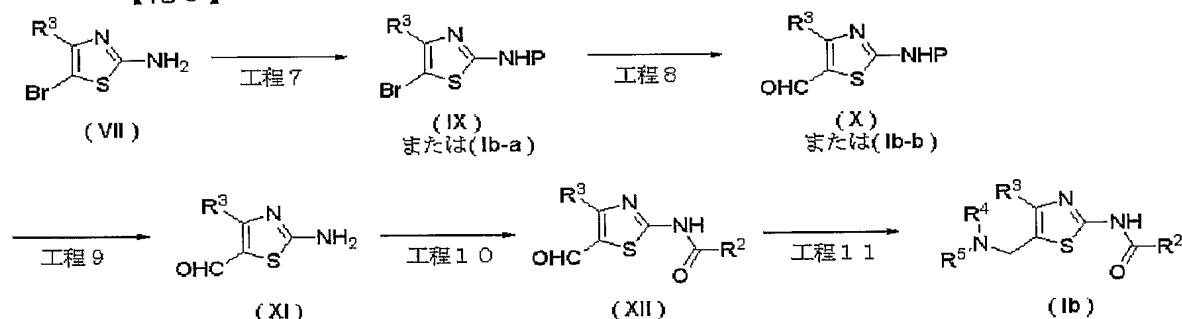
化合物（Ia）は、化合物（VIII）を用い、製造法1の工程3と同様の操作を行うことにより製造することができる。

製造法3

化合物（I）のうち、nが1であり、R<sup>1</sup>が-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>（式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である）である化合物（Ib）は、以下の工程に従い製造することもできる。

【0030】

【化8】



【0031】

（式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義であり、Pは保護基を表す）

ここで、保護基としては、例えばtert-ブロトキシカルボニル基（Boc基）、ベンジルオキシカルボニル基（Z基）、ベンジル基、アセチル基、ベンゾイル基などがあげられる。

工程7

製造法2の工程4で得られる化合物（VII）を用い、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ Wiley & Sons Inc. (1981年)に記載のアミノ基への保護基の導入方法に準じて、化合物（IX）または化合物（Ib-a）を製造することができる。

【0032】

例えば、PがBoc基の場合、化合物（Ib-a）は、化合物（VII）と1～30当量の二炭酸tert-ブチルとを、反応に不活性な溶媒中、必要に応じ1～30当量の塩基の存在下、-30℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～48時間反応させることにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えば1,2-ジメトキシエタン、DMF、ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジクロロ

メタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、NMP、DMI、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。塩基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、DBU、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、リン酸カリウムなどがあげられる。

#### 工程8

化合物(X)または化合物(Ib-b)は、化合物(IX)または化合物(Ib-a)を反応に不活性な溶媒中、1~20当量の塩基の存在下、1~100当量のホルミル化剤と、-78°C~室温の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

#### 【0033】

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばTHF、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ヘキサンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。ホルミル化剤としては、例えばDMF、N-メチル-N-フェニルホルムアミド、N-メチル-N-(2-ピリジル)ホルムアミド、モルホリノホルムアミドなどがあげられ、好ましくはDMFがあげられる。塩基としては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、n-アブチルリチウムなどがあげられる。

#### 工程9

化合物(X)または化合物(Ib-b)を用い、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T. W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年)に記載の保護基の除去方法に準じて、化合物(XI)を製造することができる。

#### 【0034】

例えば、PがBoc基の場合、化合物(XI)は、化合物(Ib-b)を無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1当量~大過剰量の適当な酸で、-30°C~150°Cの間の温度で5分間~48時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などがあげられる。

#### 工程10

化合物(XII)は、化合物(XI)を用い、製造法1の工程3と同様の操作を行うことにより製造することができる。

#### 工程11

化合物(Ib)は、化合物(XII)と1~200当量のHNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>(式中、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ前記と同義である)とを、1~50当量の適当な還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、-30°C~用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~48時間反応させることにより製造することができる。

#### 【0035】

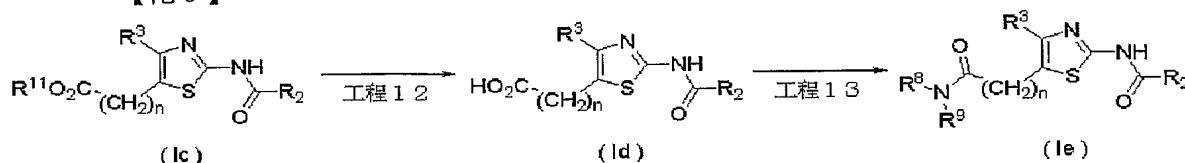
還元剤としては、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどがあげられ、好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムがあげられる。反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、THF、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

## 製造法4

化合物(I)のうち、R<sup>1</sup>が-CO NR<sup>8</sup> R<sup>9</sup>（式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ前記と同義である）である化合物(Ie)は、以下の工程に従い製造することもできる。

## 【0036】

## 【化9】



## 【0037】

（式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>およびnはそれぞれ前記と同義であり、R<sup>1-1</sup>は前記と同義の低級アルキルまたはベンジルを表す）

## 工程12

製造法1によって得られる化合物(Ic)を用い、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons Inc.）（1981年）に記載の保護基の除去方法に準じて、化合物(Id)を製造することができる。

## 【0038】

例えば、R<sup>1-1</sup>がメチルまたはエチルである場合、化合物(Id)は化合物(Ic)を、水を含む適当な溶媒中、1当量～大過剰量の塩基で、0℃～用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～48時間処理することにより製造することができる。

溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ジクロロメタン、DMFなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどがあげられる。

## 【0039】

また、例えばR<sup>1-1</sup>がtert-ブチルである場合、化合物(Id)は化合物(Ic)を、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1当量～大過剰量の酸で、-30℃～100℃の温度で、5分間～48時間処理することにより製造することができる。

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン、DMF、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。酸としては、例えばトリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸などがあげられる。

## 工程13

化合物(Ie)は、化合物(Id)と1～100当量のHNR<sup>8</sup> R<sup>9</sup>（式中、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ前記と同義である）とを、無溶媒でまたは反応に不活性な溶媒中、1～30当量の適当な縮合剤の存在下、必要に応じ1～30当量の適当な添加剤の存在下、-30℃～100℃の温度で、5分間～72時間反応させることにより製造することができる。

## 【0040】

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばアセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、1,2-ジメトキシエタン、DMF、DMA、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、DMI、NMP、スルホラン、水などがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。縮合剤としては、例えばDCC、ジイソプロピルカルボジイミド、EDC、EDC塩酸塩、BOP、PyBOP、DPP

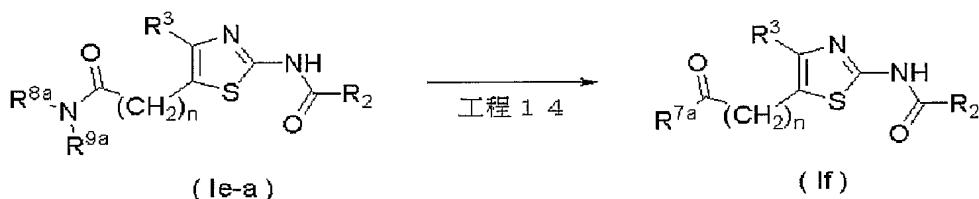
Aなどがあげられる。添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物、トリエチルアミンなどがあげられ、これらを単独でまたは混合して用いることができる。

製造法 5

化合物 (I) のうち、 $R^1$  が  $-COR^{7a}$  (式中、 $R^{7a}$  は前記  $R^7$  の定義のうちの置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) である化合物 (I f) は、以下の工程に従い製造することもできる。

[0 0 4 1]

[化 10]



[0 0 4 2]

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^7$ <sup>a</sup> および  $n$  はそれぞれ前記と同義であり、 $R^8$ <sup>a</sup> は前記と同義の低級アルコキシを表し、 $R^9$ <sup>a</sup> は前記と同義の低級アルキルを表す)

工程 14

上記 1-4 化合物 (I f) は、製造法 4 で得られる化合物 (I e-a) と 1~50 当量の  $R^7$  <sup>a</sup> M (式中、  $R^7$  <sup>a</sup> は前記と同義であり、 M は MgCl、 MgBr、 MgI、 Li、 ZnCH<sub>3</sub>、 ZnCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 Ti(OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub> などの金属基を表す) とを、 反応に不活性な溶媒中、 -78°C~用いる溶媒の沸点の間の温度で、 5 分間~48 時間反応させることにより製造することができる。

[0043]

反応に不活性な溶媒としては、特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、トルエンなどがあげられ、これらを単独または混合して用いることができる。

化合物 (I) における  $R^1$  、  $R^2$  または  $R^3$  に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations) 、 R. C. ラロック (Larock) 著 (1989年) などに記載の方法] で、またはそれらに準じて行うことができる。

[0 0 4 4]

また、上記の方法を適宜組み合わせて実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する化合物(I)を得ることができる。

上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0 0 4 5]

化合物(I)および化合物(I A)の中には、位置異性体、幾何異性体、光学異性体、互変異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が、本発明のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤などに使用することができるか、本発明に包含される。

化合物 (I) または化合物 (I A) の塩を取得したいとき、化合物 (I) または化合物 (I A) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I) または化合物 (I A) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

## 【0046】

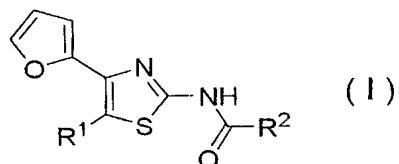
また、化合物(I)、化合物(IA)およびそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤などに使用することができるか、本発明に包含される。

本発明によって得られる化合物(I)および化合物(IA)の具体例を第1表、第2表および第3表に示す。ただし、本発明に使用される、または本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

## 【0047】

## 【表1】

第1表

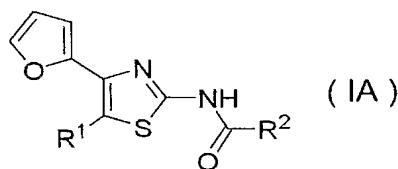


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
j	Br	

## 【0048】

【表2】

第2表

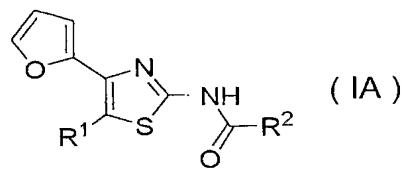


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1		
2		CH <sub>3</sub>
3		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

【0049】

【表3】

第2表続き

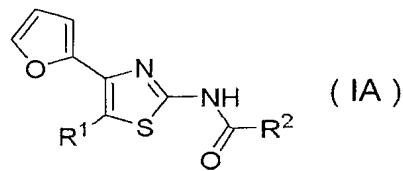


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
25		CH <sub>3</sub>
26	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

【0050】

【表4】

第2表続き

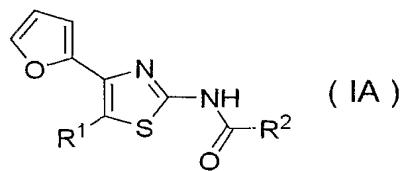


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
27		CH <sub>3</sub>
28		
29		
30		CH <sub>3</sub>
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		

【0051】

【表5】

第2表続き

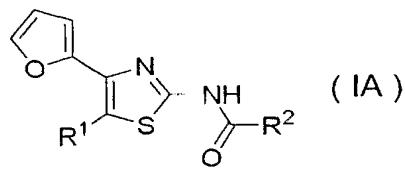


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
40	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N
41	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N
42	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C(=O)O—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
43	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C(=O)O—CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
44	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> NH
45	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN
46	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
47	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>
48	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> N
49	—N( <i>cyclohexyl</i> ) <sub>2</sub> O	—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N

【0052】

【表6】

第2表続き

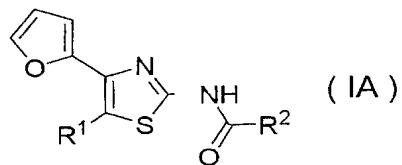


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
50	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-(2-pyrazinyl)
51	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-(2-chloropyrazinyl)
52	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-(4-pyrazinyl)
53	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-(4-chloropyrimidinyl)
54	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-acetyl
55	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N,N-dimethyl
56	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-C(=O)-N—Cyclohexyl
57	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-(methylsulfonyl)
58	—N—Cyclohexyl	—Cyclohexyl-N-(dimethylsulfonyl)
59	—N—Cyclohexyl	—(p-bromomethyl)phenyl
60	—N—Cyclohexyl	—(p-azidomethyl)phenyl
61	—N—Cyclohexyl	—(p-(2-hydroxycyclohexyl)methyl)phenyl
62	—N—Cyclohexyl	—(p-(cyclohexylmethyl)phenyl)

【0053】

【表7】

第2表続き

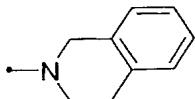
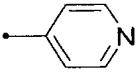
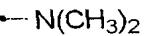
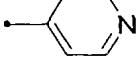
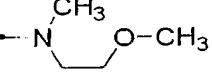
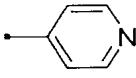
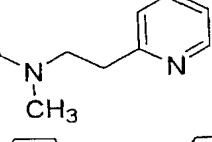
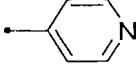
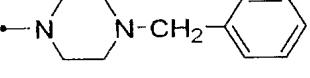
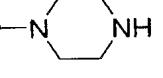
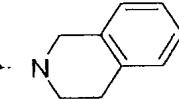
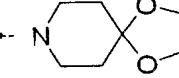
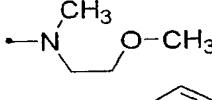
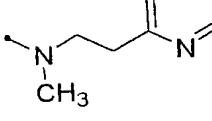
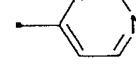
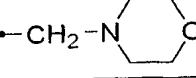
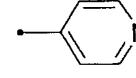


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
63	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>
64	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
65	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
66	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
67	•-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
68	•-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
69	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
70	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
71	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
72	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
73	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N
74	•-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	•-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -N

【0054】

【表8】

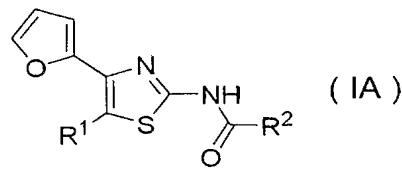
第2表続き

化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
75		
76		
77		
78		
79		CH <sub>3</sub>
80		CH <sub>3</sub>
81		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
82		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
83		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
84		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
85	CHO	
86		

【0055】

【表9】

第2表続き

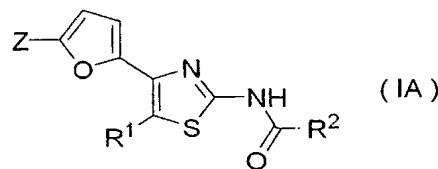


化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
87	—CH <sub>2</sub> —N(—)S	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
88	—CH <sub>2</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
89	—CH <sub>2</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> —NCH <sub>3</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
90	—CH <sub>2</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
91	—CH <sub>2</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
92	CHO	OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
93	—CH <sub>2</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> —O	OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
94	—CH <sub>2</sub> —N(—)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> —O	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
95	COOH	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
96	—C(=O)—N(—)C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> —O	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
97	—C(=O)—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
98	—C(=O)—N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —OCH <sub>3</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N
99	—C(=O)—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —N

【0056】

【表10】

第3表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z
100			Br

## 【0057】

次に、代表的な化合物(I)の薬理活性について試験例で説明する。

試験例1 アデノシン受容体結合作用(アデノシンA<sub>2A</sub>受容体結合試験)

試験はBrunsらの方法 [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、29巻、331ページ (1986年)] に準じて行った。ラット (SDラット、日本SLC) 線条体を、氷冷した50mLの50mmol/Lトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン・塩酸塩 (TrisHCl) 緩衝液 (pH 7.7) 中で、ポリトロンホモジナイザー (Kinematica社製) で懸濁した。懸濁液を遠心分離し (48,000 × g、20分間) 得られた沈殿物に再び同量の50mmol/L TrisHCl 緩衝液を加えて再懸濁し、同様の条件で遠心分離を行った。得られた最終沈殿物に、5mg (湿重量) / mL の組織濃度になるように50mmol/L TrisHCl 緩衝液 [10mmol/L 塩化マグネシウム、アデノシンデアミナーゼ 0.02ユニット/mg組織 (Sigma社製) を含む] を加えて懸濁した。

## 【0058】

上記の精製した細胞懸濁液 100 μL に、トリチウムで標識したCGS-21680 {<sup>3</sup>H-2-[p-(2-カルボキシエチル)フェネチルアミノ]-5'-(N-エチルカルボキサミド)アデノシン: 40キューリー/mmol; ニュー・イングランド・ニュークリア (New England Nuclear) 社製 [ザ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピュウティックス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、251巻、888ページ (1989年)]} 80 μL (最終濃度 6.0mmol/L) および試験化合物溶液 (10<sup>-7</sup> mol/L、試験化合物のDMSO溶液をTrisHCl緩衝液で希釈) 20 μL を加えた。その混合液を25℃で120分間静置後、ガラス纖維濾紙 (GF/C; Whatman社製) 上で急速吸引ろ過し、直ちに氷冷した50mmol/L TrisHCl緩衝液 200 μL で3回洗浄した。ガラス纖維濾紙をバイアルびんに移し、マイクロシンチ (パーキンエルマー社製) を加え、放射能量をトップカウント (パーキンエルマー社製) で測定した。

## 【0059】

試験化合物のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体結合 (<sup>3</sup>H-CGS 21680結合) に対する阻害率は次式により算出した。

## 【0060】

## 【数1】

$$IC_{50\%} (\%) = \left( 1 - \frac{\text{薬物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}}{\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}} \right) \times 100$$

## 【0061】

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での<sup>3</sup>H-CGS21680結合放射能量である。非特異的結合量とは、100mmol/Lシクロペニチルアデノシン(CPA; Sigma社製)存在下での<sup>3</sup>H-CGS21680結合放射能量である。薬物存在下での結合量とは、10<sup>-7</sup>mol/Lの試験化合物存在下での<sup>3</sup>H-CGS21680結合放射能量である。

## 【0062】

結果を第4表に示す。

## 【0063】

## 【表11】

第4表

化合物番号	ラットアデノシンA <sub>2A</sub> 受容体結合阻害率(%) (10 <sup>-7</sup> mol/L)
1	90
4	95
23	95
37	92
86	100
99	98

## 【0064】

第4表より、化合物(I)はアデノシンA<sub>2A</sub>受容体に対し強力な拮抗作用を有することが示され、化合物(I)を有効成分とする薬剤はアデノシンA<sub>2A</sub>受容体が関与する各種疾患(例えはパーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病などの中枢疾患、心筋梗塞、脳梗塞などの虚血性疾患など)に有効であることが示唆された。

試験例2 パーキンソン病モデル [1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン(MPTP)処置コモンマーモセット] における作用

パーキンソン病は黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落に基づく疾患である。靈長類においてはドパミン神経毒であるMPTPで処置すると選択的な黒質-線条体系ドパミン神経の変性・脱落が起こり、無動・筋固縮などの症状が引き起こされる。このMPTPで処置した靈長類はパーキンソン病のモデルとして知られている[Proceedings of the National Academy of Science USA)、80巻、4546ページ(1983年)]。また、コモンマーモセットは真猿類に属し、他の真猿類と同様にMPTPによりパーキンソン病症状を示すことが知られている[Nuroscience Letter)、57巻、37ページ(1985年)]。

## 【0065】

2~3歳令の雌雄コモンマーモセット(体重300~375g、日本クレア)を1群4匹用いて実験を行った。MPTP(RBI社製)を注射用生理食塩水(大塚製薬社製)に溶解し、2.0mg/kgを1日1回、5日間コモンマーモセットの皮下に投与した。投与後6週間以上経過し、慢性的なパーキンソン病症状を示すに至った動物を試験に用いた。試験化合物は0.3%Tween80、10%ショ糖水溶液の懸濁液として用いた。被験動物は試験化合物投与の1時間前に観察用ケージ(自発運動量測定装置付き)に入れ環境に慣らしておいた。試験化合物投与前の運動不全を得点付け、試験化合物(化合物1)を10mg/kgで経口投与後の運動不全得点と比較した。パーキンソン病症状は30分

毎8時間、1方向性透視窓から観察し運動不全を得点付けた。自発運動量はコンピュータ制御された自動測定装置を用い30分毎に12時間まで測定した。パーキンソン病症状は下記に示す観察項目について、それぞれの判断基準に基づき判定し合計した点数をその個体の得点とした。

## 【0066】

以下の第5表に観察項目とスコアの関係を示す。

## 【0067】

## 【表12】

第5表

観察項目	スコア	0	1	2	3	4
注意	正常	減少	睡眠傾向			
観察行動	あり	減少	なし			
瞬き行動	正常	異常				
体勢	正常	体幹、尾、手足 の異常（各1点）				全て異常
平衡性	正常	不对称	静止状態	落下		
反応性	正常	減少	緩慢	なし		
发声	正常	減少	なし			
合計		0~17点				

## 【0068】

結果の判定は1群4匹のパーキンソン病症状の得点の平均を化合物1投与前後で比較し行った〔有意差検定：ウィルコクソンの順位和検定（Wilcoxon Rank Sum test）〕。

その結果、化合物1は上記試験において、パーキンソン病症状を緩和することが示され、化合物（I）はパーキンソン病の治療および／または予防に有効であることが示唆された。

## 【0069】

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

## 【0070】

投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

## 【0071】

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅

菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤および希釈剤、防腐剤、フレーバー類などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

### 【0072】

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人1人あたり、1回につき0.01～1000mg、好ましくは0.05～500mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、通常成人1人当たり0.001～1000mg、好ましくは0.01～300mgを1日1回ないし数回投与するか、または1日1～24時間の範囲で静脈内に持続投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

### 【0073】

以下に、実施例、参考例および製剤例により、本発明を詳細に説明する。

実施例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H-NMR)は270MHzまたは300MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、brとは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

### 【実施例1】

#### 【0074】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物1)

参考例1で得られる化合物a(1.70g, 7.00mmol)をDMA(14mL)に溶解し、イソニコチン酸クロリド塩酸塩(2.49g, 14.0mmol)とトリエチルアミン(1.95mL, 14.0mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を水およびエタノールで順次洗浄することにより標記化合物1(2.19g, 90%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.61 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 8.63 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 8.83 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 349.

### 【実施例2】

#### 【0075】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物2)

参考例1で得られる化合物a(729mg, 3.00mmol)をDMA(15mL)に溶解し、塩化アセチル(0.43mL, 6.00mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体をろ取することにより、標記化合物2(620mg, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.20 (s, 3H), 6.58 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 12.50 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 286.

### 【実施例3】

#### 【0076】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]メトキシアセ

## トアミド（化合物3）

参考例1で得られる化合物a（300 mg, 1.23 mmol）をDMF（17 mL）に溶解し、メトキシ酢酸（0.19 mL, 2.46 mmol）、EDC塩酸塩（472 mg, 2.46 mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（377 mg, 2.46 mmol）を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することにより標記化合物3（142 mg, 36%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 3.34 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 12.5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 315.

## 【実施例4】

## 【0077】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]シクロヘキサンカルボキサミド（化合物4）

実施例1と同様にして、イソニコチン酸クロリド塩酸塩の代わりにシクロヘキサンカルボニルクロリド（0.22 mL, 0.82 mmol）を用い、参考例1で得られる化合物a（200 mg, 0.82 mmol）より標記化合物4（261 mg, 90%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.24-1.86 (10H, m), 2.50-2.56 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 12.4 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 354.

## 【実施例5】

## 【0078】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド（化合物5）

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにニコチン酸（303 mg, 2.46 mmol）を用い、参考例1で得られる化合物a（300 mg, 1.23 mmol）より標記化合物5（230 mg, 54%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.61 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H), 8.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.81-8.83 (m, 1H), 9.24-9.25 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 349.

## 【実施例6】

## 【0079】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-ピリジンカルボキサミド（化合物6）

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにピコリン酸（303 mg, 2.46 mmol）を用い、参考例1で得られる化合物a（300 mg, 1.23 mmol）より標記化合物6（154 mg, 36%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.61 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 8.09-8.21 (m, 2H), 8.63 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 8.78-8.80 (m, 1H), 12.4 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 349.

## 【実施例7】

## 【0080】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-ピラジンカルボキサミド（化合物7）

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりに2-ピラジンカルボン酸（305 mg, 2.46 mmol）を用い、参考例1で得られる化合物a（300 mg, 1.23 mmol）より標記化合物（

182 mg, 42 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.58 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.83-8.84 (m, 1H), 8.94-8.95 (m, 1H), 9.30-9.31 (m, 1H), 12.9 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 350.

#### 【実施例8】

##### 【0081】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-2-フランカルボキサミド(化合物8)

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりに2-フランカルボン酸(276 mg, 2.46 mmol)を用い、参考例1で得られる化合物a(300 mg, 1.23 mmol)より標記化合物8(126 mg, 30 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.60 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 13.0 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 338.

#### 【実施例9】

##### 【0082】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-3-フランカルボキサミド(化合物9)

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりに3-フランカルボン酸(276 mg, 2.46 mmol)を用い、参考例1で得られる化合物a(300 mg, 1.23 mmol)より標記化合物9(47.9 mg, 12 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.59 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.12-7.13 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85-7.86 (m, 1H), 8.30-8.62 (m, 3H), 12.8 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 338.

#### 【実施例10】

##### 【0083】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-3-(ピリジン-1-オキシド)カルボキサミド(化合物10)

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりにニコチン酸-N-オキシド(342 mg, 2.46 mmol)を用い、参考例1で得られる化合物a(300 mg, 1.23 mmol)より標記化合物10(60.1 mg, 13 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.62 (dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 0.7, 1.7 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 8.66 (dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 8.83-8.84 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 365.

#### 【実施例11】

##### 【0084】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-3-(6-ヒドロキシピリジン)カルボキサミド(化合物11)

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりに6-ヒドロキシニコチン酸(342 mg, 2.46 mmol)を用い、参考例1で得られる化合物a(300 mg, 1.23 mmol)より標記化合物11(38.2 mg, 8 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 2.8, 9.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 6.1 Hz,

2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 365.

【実施例 1 2】

【0085】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-3-(2-クロロピリジン)カルボキサミド(化合物12)

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりに2-クロロニコチン酸(388 mg, 2.46 mmol)を用い、参考例1で得られる化合物a(300 mg, 1.23 mmol)より標記化合物12(60.3 mg, 13%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.58 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 4.8, 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 1.8, 4.8 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 13.3 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 383.

【実施例 1 3】

【0086】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-3-(ピリジル)アセトアミド(化合物13)

実施例3と同様にして、メトキシ酢酸の代わりに3-ピリジル酢酸塩酸塩(427 mg, 2.46 mmol)を用い、参考例1で得られる化合物a(300 mg, 1.23 mmol)より標記化合物13(20.2 mg, 4%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 4.02 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 1.8, 4.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.60 (dd, J = 1.8, 4.4 Hz, 2H), 12.8 (brs, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 363.

【実施例 1 4】

【0087】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン)カルボキサミド(化合物14)

参考例1で得られる化合物a(2.00 g, 8.22 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸(5.94 g, 25.9 mmol)およびPyBOP(14.1 g, 27.1 mmol)をDMF(32 mL)に溶解し、トリエチルアミン(7.56 mL, 54.3 mmol)を加えた。60℃で4時間攪拌した後、反応液を水中に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた固体をエタノールでリスラリーすることにより、標記化合物14(1.88 g, 50%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.41 (s, 9H), 1.41-1.57 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 3.98 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 6.58 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6, 7.3 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 1.6, 7.3 Hz, 2H), 12.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 455.

【実施例 1 5】

【0088】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-ピペリジンカルボキサミド(化合物15)

化合物14(1.80 g, 3.96 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(20 mL)を加えた。室温で30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、1.0 mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpHを12に調整し、析出した固体をろ取することにより標記化合物15(1.17 g, 84%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.46-1.60 (m, 2H), 1.74 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 2H), 2.40-2.55 (m, 3H), 2.90 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 6.58 (dd,  $J$  = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J$  = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 7.63 (d,  $J$  = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 1.6, 6.2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 355.

【実施例 16】

【0089】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-[1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物16)

化合物15 (177 mg, 0.50 mmol)、2-クロロ-5-シアノピリジン (104 mg, 0.75 mmol) および炭酸カリウム (207 mg, 1.50 mmol) をN-メチルピロリジン (4 mL) に懸濁し、終夜加熱還流した。反応液を室温まで放冷した後、水に加え、析出した沈殿をろ取した。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール (17:3))で精製することにより標記化合物16 (114 mg, 50 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.55-1.68 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 2H), 4.47 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 6.59 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J$  = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 7.64 (dd,  $J$  = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 1.6, 4.6 Hz, 2H), 12.60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 457.

【実施例 17】

【0090】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-[1-(5-メタンスルホニルピリジン-2-イル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物17)

実施例16と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりにWO02-51836号記載の方法で得られた2-クロロ-5-メタンスルホニルピリジン (144 mg, 0.75 mmol) を用い、化合物15 (177 mg, 0.50 mmol) より標記化合物 (94.3 mg, 37 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.55-1.69 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 1H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.50 (d,  $J$  = 13.5 Hz, 2H), 6.59 (dd,  $J$  = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J$  = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 7.64 (dd,  $J$  = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 3.0, 9.2 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$  = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 12.61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 510.

【実施例 18】

【0091】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-ブロモメチルベンズアミド(化合物18)

4-ブロモメチル安息香酸 (1.12 g, 5.20 mmol) をトルエン (80 mL) に溶解し、塩化チオニル (7.59 mL, 104 mmol) を加え、5時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をTHF (50 mL) に溶解し、参考例1で得られる化合物a (1.00 g, 4.11 mmol)、トリエチルアミン (0.86 mL, 6.17 mmol) およびN,N-ジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.80 mmol) を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷後、析出した沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物18 (2.28 g, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 4.86 (s, 2H), 6.60 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 1.6, 5.9 Hz, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J$  = 0.5, 1.9 Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J$  = 1.6, 5.9 Hz, 2H), 8.62 (d,  $J$  = 8

.4 Hz, 2H).

【実施例19】

【0092】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-(1-イミダゾリルメチル)ベンズアミド(化合物19)

化合物18(880 mg, 2.00 mmol)をNMP(10 mL)に懸濁させ、イミダゾール(408 mg, 6.00 mmol)を加えて65°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水に加えて析出した沈殿をろ取した。得られた沈殿物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(17:3))で精製することにより、標記化合物19(53.8 mg, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 5.23(s, 2H), 6.42(dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.57(dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.93(m, 1H), 7.17(m, 1H), 7.28(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36(dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 7.60(m, 1H), 7.96(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.65(dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 10.15(br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>428.

【実施例20】

【0093】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-(4-ヒドロキシピペリジノメチル)ベンズアミド2塩酸塩(化合物20)

実施例19と同様にして、イミダゾールの代わりに4-ヒドロキシピペリジン(607 mg, 6.00 mmol)を用い、標記化合物のフリーアイドを得た。得られたフリーアイドを4 mol/L塩化水素/酢酸エチルで処理することにより、標記化合物20(512 mg, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.38-1.42(m, 2H), 1.69-1.73(m, 2H), 2.03-2.18(m, 2H), 2.65-2.70(m, 3H), 3.40-3.50(m, 2H), 4.55(d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.60(dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.74(dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45(dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 7.47(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67(dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.62(dd, J = 1.6, 6.2 Hz, 2H), 12.97(br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>461.

【実施例21】

【0094】

N-[4-(2-フリル)-5-(2-ピリジル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物21)

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに参考例2で得られる化合物b(122 mg, 0.50 mmol)を用い、標記化合物21(157 mg, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.65(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.84(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.50-7.53(m, 1H), 7.74(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.83(m, 1H), 8.00(d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.60-8.62(m, 1H), 8.81(d, J = 4.8 Hz, 2H), 13.2(br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>349.

【実施例22】

【0095】

N-[4-(2-フリル)-5-フェニルチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物22)

実施例1と同様にして、化合物aの代わり参考例3で得られる化合物c(300 mg, 1.24 mmol)を用い、標記化合物22(372 mg, 86%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.53-6.55(m, 2H), 7.43-7.46(m, 5H), 7.61(dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.02(dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H), 8.82(dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H), 13.23(br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>348.

【実施例23】

## 【0096】

N-[5-ベンジル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物23)

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに参考例4で得られる化合物d(300 mg, 0.89 mmol)を用い、標記化合物23(99.4 mg, 31%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 4.39(s, 2H), 6.34(dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.50(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26-7.36(m, 6H), 7.63(dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H), 8.71(dd, J = 1.7, 4.5 Hz, 2H), 10.90(br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 360.

## 【実施例24】

## 【0097】

N-[5-エトキシカルボニル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物24)

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに参考例5で得られる化合物e(2.00 g, 6.27 mmol)を用い、標記化合物24(1.15 g, 53%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.39(q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.52(dd, J = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.47(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73(dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 7.79(d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.71(dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 342.

## 【実施例25】

## 【0098】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-ピリジンオキシド)チアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物25)

化合物2(550 mg, 1.92 mmol)をジクロロメタン(30 mL)に懸濁し、メタクロロ過安息香酸(531 mg, 2.51 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え30分間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え析出した結晶をろ取り、水、エタノールの順で洗浄することにより標記化合物25(517 mg, 89%)を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.18(s, 3H), 6.59(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.71(dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.44(dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 7.66(dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 8.22(dd, J = 1.5, 4.6 Hz, 2H), 12.5(br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 302.

## 【実施例26】

## 【0099】

N-[4-(2-フリル)-5-メチルチアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物26)

実施例2と同様にして、化合物aの代わりに参考例6で得られる化合物f(207 mg, 1.15 mmol)を用い、標記化合物26(206 mg, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.03(s, 3H), 2.55(s, 3H), 6.46(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.56(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.45(d, J = 1.8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 223.

## 【実施例27】

## 【0100】

N-[4-(2-フリル)-5-フェニルチアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物27)

実施例2と同様にして、化合物aの代わりに参考例3で得られる化合物c(300 mg, 1.24 mmol)を用い、標記化合物27(277 mg, 78%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.17(s, 3H), 6.52(br s, 2H), 7.42(br s, 5H), 7.57(d, J = 1.8 Hz, 1H), 12.37(br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 285.

## 【実施例 28】

## 【0101】

N-[4-(2-フリル)-5-フェニルチアゾール-2-イル]シクロヘキサンカルボキサミド(化合物28)

実施例4と同様にして、化合物aの代わりに参考例3で得られる化合物c(300 mg, 1.24 mmol)を用い、標記化合物28(332 mg, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.24-1.86(10H, m), 2.50-2.56(m, 1H), 6.51(s, 2H), 7.42(br s, 5H), 7.57(s, 1H), 12.30(s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 353.

## 【実施例 29】

## 【0102】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物29)

## 工程1

参考例7で得られる化合物g(250 mg, 1.02 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、モルホリン(0.44 mL, 5.10 mmol)を加え、100℃で6時間攪拌した。放冷後、反応液に水と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製することにより2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(135 mg, 52%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.86-2.89(m, 4H), 3.84-3.87(m, 4H), 4.94(br s, 2H), 6.47(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.85(dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 7.42(dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H).

## 工程2

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(206 mg, 0.82 mmol)を用い、標記化合物29(175 mg, 60%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.02-3.05(m, 4H), 3.89-3.92(m, 4H), 6.43(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.82(dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 7.31(dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 7.68(dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 8.76(dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 2H), 10.56(br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 355.

## 【実施例 30】

## 【0103】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]アセトアミド(化合物30)

実施例2と同様にして、化合物aの代わりに実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(127 mg, 0.51 mmol)を用い、標記化合物30(136 mg, 92%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.17(s, 3H), 2.98-3.01(m, 4H), 3.86(m, 4H), 6.50(dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 6.85(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.44(d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.25(br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 294

## 【実施例 31】

## 【0104】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド(化合物31)

実施例1と同様にして、イソニコチン酸クロリド塩酸塩の代わりにニコチン酸クロリド塩酸塩(356 mg, 2.00 mmol)を用い、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(251 mg, 1.00 mmol)より、標記化合物31(216 mg, 61%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.04 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.90 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 6.33 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 4.9, 7.8 Hz, 1H), 8.21 (ddd,  $J$  = 1.9, 2.2, 7.8 Hz, 1H), 8.81 (dd,  $J$  = 1.9, 4.9 Hz, 1H), 9.14 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 357.

### 【実施例32】

#### 【0105】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-(2-クロロピリジン)カルボキサミド(化合物32)

実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(2.15 g, 8.57 mmol)をピリジン(25 mL)に溶解し、6-クロロニコチノイルクロリド(1.81 g, 10.3 mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(105 mg, 0.86 mmol)を加えた。室温で10時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル=1:1~1:2)で精製することにより、標記化合物32(1.96 g, 59%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.04 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 4H), 3.90 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 4H), 6.41 (dd,  $J$  = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J$  = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.84 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H).

### 【実施例33】

#### 【0106】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピリジン]カルボキサミド(化合物33)

化合物32(391 mg, 1.00 mmol)を1,4-ジオキサンに溶解し、エタノールアミン(0.30 mL, 5.00 mmol)を加えた。終夜加熱還流した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に飽和食塩水とクロロホルムを加えて析出した沈殿をろ取することにより、標記化合物33(244 mg, 59%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.91 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.78 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H), 4.74 (m, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J$  = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.36 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J$  = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 2.2, 8.9 Hz, 1H), 8.75 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 416.

### 【実施例34】

#### 【0107】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-(2-モルホリノピリジン)カルボキサミド(化合物34)

化合物32(391 mg, 1.00 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、モルホリノ(0.44 mL, 5.00 mmol)を加えた。10時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(19:1))で精製することにより、標記化合物34(372 mg, 84%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.02 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.68 (dd,  $J$  = 4.0, 5.4 Hz, 4H), 3.82 (dd,  $J$  = 4.0, 5.4 Hz, 4H), 3.89 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 6.51 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.72 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 442.

### 【実施例35】

#### 【0108】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-[2-(4-メチルピペラジニル)ピリジン]カルボキサミド(化合物35)

化合物32(391 mg, 1.00 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)に溶解し、1-メチルピペラジン(0.56 mL, 5.00 mmol)を加えた。10時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-28%アンモニア水(1:1:1))で精製することにより、標記化合物35(454 mg, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.36(s, 3H), 2.52(t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.02(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.74(t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.89(t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.51(dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.66(d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.87(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70(d, J = 2.4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 455.

### 【実施例36】

#### 【0109】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-(2-クロロメチルピリジン)カルボキサミド(化合物36)

#### 工程1

WO 02-92455号記載の方法で得られた6-クロロメチルニコチン酸メチル(1.30 g, 7.00 mmol)を2 mol/L塩酸に加え、5時間加熱還流した。室温まで放冷した後、析出した固体をろ取することにより6-クロロメチルニコチン酸(539 mg, 45%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 4.87(s, 2H), 7.70(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32(dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 9.04(d, J = 2.2 Hz, 1H).

#### 工程2

工程1で得られた6-クロロメチルニコチン酸(172 mg, 1.00 mmol)、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(251 mg, 1.00 mmol)およびPyBOP(572 mg, 1.10 mmol)をDMF(4 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.31 mL, 2.20 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(2:1~1:3))で精製することにより、標記化合物36(194 mg, 48%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.04(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.85(t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.64(s, 2H), 6.28(dd, J = 2.2, 3.5 Hz, 1H), 6.69(dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.05(dd, J = 0.8, 2.2 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12(dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.98(d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.26(br s, 1H).

### 【実施例37】

#### 【0110】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-[2-(1-イミダゾリルメチル)ピリジン]カルボキサミド(化合物37)

化合物36(97.1 mg, 0.24 mmol)をDMFに溶解し、イミダゾール(49.0 mg, 0.72 mmol)を加えた。95℃で2時間攪拌した後、反応液を水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(1:7:3))で精製することにより、標記化合物37(58.0 mg, 55%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.02(t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.90(t, J = 4.6 Hz, 4H), 5.31(s, 2H), 6.42(dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.80(d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.17(s, 1H), 7.28(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 8.15(dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 9.09(d, J = 2.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 437.

## 【実施例 38】

## 【0111】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-5-[2-(4-ヒドロキシペリジン-1-イルメチル)ピリジン]カルボキサミド(化合物38)

実施例37と同様にして、イミダゾールの代わりに4-ヒドロキシペリジンを、DMFの代わりに1,4-ジオキサンを用い、標記化合物38(66.2 mg, 59%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.59-1.72 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.96 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.47 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 2.2, 7.7 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 470.

## 【実施例 39】

## 【0112】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(2-クロロピリジン)カルボキサミド(化合物39)

2-クロロイソニコチン酸(5.00 g, 31.7 mmol)を塩化チオニル(40 mL)に加えた。2時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン(1 mL)に溶解し、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(880 mg, 5.00 mmol)のピリジン(16 mL)溶液に加え、次いでN,N-ジメチルアミノピリジン(48.8 mmol, 0.40 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:3)～酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物39(1.05 g, 66%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.52 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 1.4, 5.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 0.8, 5.1 Hz, 1H), 9.33 (br s, 1H).

## 【実施例 40】

## 【0113】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(2-モルホリノピリジン)カルボキサミド(化合物40)

化合物39(391 mg, 1.00 mmol)をNMP(10 mL)に溶解し、モルホリン(1.05 mL, 12.0 mmol)を加えて150℃で8時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(2:1～1:3))で精製することにより、標記化合物40(118 mg, 27%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.58 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.84 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.50 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 442.

## 【実施例 41】

## 【0114】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[2-(4-メチルピペラジニル)ピリジン]カルボキサミド(化合物41)

化合物39(391 mg, 1.00 mmol)をNMP(10 mL)に溶解し、1-メチルピペラジン(1.11 mL, 10.0 mmol)を加えた。150℃で終夜攪拌した後、反応液を水に加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム

ーメタノール (19:1) ) で精製することにより、標記化合物41 (22.2 mg, 49 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.37 (s, 3H), 2.55 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 1.3, 5.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 455.

#### 【実施例42】

##### 【0115】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン]カルボキサミド (化合物42)

実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (3.58 g, 14.3 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 (3.27 g, 14.3 mmol) およびPyBOP (8.16 g, 15.7 mmol) をDMF (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.37 mL, 31.4 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル (1:1)) で精製することにより標記化合物42 (4.52 g, 68 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.45 (s, 9H), 1.60-1.80 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 2H), 3.00 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.95-4.15 (m, 2H), 6.52 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 10.28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 463.

#### 【実施例43】

##### 【0116】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン)カルボキサミド (化合物43)

1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジンカルボン酸 (5.00 g, 19.0 mmol) をジクロロメタン (80 mL) に溶解し、塩化チオニル (6.93 mL, 95.0 mmol) およびDMF (0.15 mL, 1.90 mmol) を加え、3時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (2.01 g, 8.00 mmol) のピリジン (32 mL) 溶液に加え、次いでN,N-ジメチルアミノピリジン (97.6 mg, 0.800 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル (1:1~1:3)) で精製することにより、標記化合物43 (4.96 g, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.61-1.78 (m, 4H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.98 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.18 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 497.

#### 【実施例44】

##### 【0117】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-ピペリジンカルボキサミド (化合物44)

化合物43 (4.71 g, 9.50 mmol) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、硫化ジメチル (29.4 mL, 400 mmol) と三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 (24.6 mL, 200 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液を28%アンモニア水に注入し、クロロホル

ムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより標記化合物44 (1.36 g, 38 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.43-1.57 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.88 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.77 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 6.59 (dd,  $J$  = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 0.8, 1.9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 363.

#### 【実施例45】

##### 【0118】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン]カルボキサミド (化合物45)

化合物44 (181 mg, 0.50 mmol)、2-クロロ-5-シアノピリジン (104 mg, 0.75 mmol) および炭酸カリウム (207 mg, 1.50 mmol) を1, 4-ジオキサン (4 mL) に懸濁し、終夜加熱還流した。不溶物をろ別した後、ろ液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (20:1)) で精製することにより、標記化合物45 (158 mg, 68 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.70-1.95 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 4.40 (d,  $J$  = 14.0 Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J$  = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 2.2, 9.4 Hz, 1H), 8.40 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 9.76 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 465.

#### 【実施例46】

##### 【0119】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(5-メタンスルホニルピリジン-2-イル)ピペリジン]カルボキサミド (化合物46)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりにWO02-51836に記載の方法で得られた2-クロロ-5-メタンスルホニルピリジン (144 mg, 0.75 mmol) を用い、化合物44 (181 mg, 0.50 mmol) より標記化合物46 (83.3 mg, 32 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.99 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.88 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 4H), 4.46 (d,  $J$  = 12.9 Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J$  = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.63 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 9.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 518.

#### 【実施例47】

##### 【0120】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(5-ニトロピリジン-2-イル)ピペリジン]カルボキサミド (化合物47)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロ-5-ニトロピリジン (238 mg, 1.50 mmol) を用い、化合物44 (145 mg, 0.400 mmol) より標記化合物47 (78.5 mg, 41 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.75-1.95 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.85 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 2H), 3.89 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 6.52 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  = 4.6, 8.1 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J$  = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J$  = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 8.32 (dd,  $J$  = 1.8, 4.6 Hz, 1H), 9.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 485.

#### 【実施例48】

## 【0121】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(3-ニトロピリジン-2-イル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物48)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロ-3-ニトロピリジン(238 mg, 1.50 mmol)を用い、化合物44(145 mg, 0.40 mmol)より標記化合物48(76.0 mg, 39%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.37 (m, 1H), 2.54 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.50 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 1.6, 5.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 485.

## 【実施例49】

## 【0122】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(2-ピリミジニル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物49)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロピリミジン(172 mg, 1.50 mmol)を用い、化合物44(145 mg, 0.40 mmol)より標記化合物49(87.5 mg, 50%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.72-1.78 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.99 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.72-4.80 (m, 2H), 6.49 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 6.51 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 441.

## 【実施例50】

## 【0123】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(2-ピラジニル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物50)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに2-クロロピラジン(0.69 mL, 0.75 mmol)を用い、化合物44(181 mg, 0.5 mmol)より標記化合物50(37.5 mg, 17%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.91 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.72-4.76 (m, 1H), 6.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 0.8, 3.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.26 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 441.

## 【実施例51】

## 【0124】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物51)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに4, 6-ジクロロピリミジン(298 mg, 2.00 mmol)を用い、化合物44(361 mg, 1.00 mmol)より標記化合物51(356 mg, 75%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.70-1.90 (m, 4H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 2.99 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.33 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [<sup>35</sup>ClM+H]<sup>+</sup> 475, [<sup>37</sup>ClM+H]<sup>+</sup> 477.

## 【実施例 5 2】

## 【0125】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(4-ピリミジニル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物52)

化合物51(300 mg, 0.63 mmol)をエタノール(10 mL)に溶解し、10%パラジウム-炭素(500 mg)を加えた。水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、反応液をセライトを通してろ過し、ろ液を減圧留去することにより、標記化合物52(213 mg, 77%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.70-1.90 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.99 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.42 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.50-6.54 (m, 2H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 441.

## 【実施例 5 3】

## 【0126】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物53)

実施例45と同様にして、2-クロロ-5-シアノピリジンの代わりに3-クロロピリダジン(298 mg, 2.00 mmol)を用い、化合物44(361 mg, 1.00 mmol)より標記化合物53(299 mg, 63%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 2.99 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.34 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 6.52 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [<sup>35</sup>ClM+H]<sup>+</sup> 475, [<sup>37</sup>ClM+H]<sup>+</sup> 477.

## 【実施例 5 4】

## 【0127】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(1-アセチルピペリジン)カルボキサミド(化合物54)

化合物44(145 mg, 0.400 mmol)をピリジン(5 mL)に溶解し、無水酢酸(0.19 mL, 2.00 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール(9:1))で精製することにより、標記化合物54(40.0 mg, 25%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.60-1.95 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.98 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.88 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.88-3.95 (m, 1H), 4.57 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 9.18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 405.

## 【実施例 5 5】

## 【0128】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(N,N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン]カルボキサミド(化合物55)

## 工程 1

イソニペコチン酸エチル(1.54 mL, 10.0 mmol)、トリエチルアミン(4.18 mL, 30.0 mmol)およびN,N-ジメチルカルバモイルクロリド(2.20 mL, 24.0 mmol)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液に28%アンモニア水を加えて室温で10分間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル(1:1))

で精製することにより 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (2.28 g, 100 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.41-2.85 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.59-3.65 (m, 2H), 4.14 (q, J = 6.9 Hz, 2H).

### 工程 2

工程 1 で得られた 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル (2.28 g, 10.0 mmol) をメタノール (30 mL) および水 (10 mL) に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 (2.10 g, 50.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に 6 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸 (830 mg, 42 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.68-1.79 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 2H), 2.82 (s, 6H), 3.58-3.66 (m, 2H).

### 工程 3

工程 2 で得られた 1-(N,N-ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-カルボン酸 (300 mg, 1.50 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、塩化チオニル (0.547 mL, 7.50 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルム (5 mL) に溶解し、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロロ化マトグラフィー (酢酸エチル-メタノール (9:1)) で精製することにより、標記化合物 55 (171 mg, 81 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.60-1.95 (m, 4H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 3.00 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.68 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 0.5, 3.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.5, 1.6 Hz, 1H), 9.54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 434.

### 【実施例 56】

#### 【0129】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(1-モルホリノカルボニルピペリジン)カルボキサミド (化合物 56)

実施例 55 と同様にして、N,N-ジメチルカルバモイルクロリドの代わりにモルホリノカルボニルクロリドを用い、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) より、標記化合物 56 (167 mg, 72 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.60-1.90 (m, 4H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.99 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.68 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 3.71 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.3 Hz, 4H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.73 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 476.

### 【実施例 57】

#### 【0130】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(1-メタンスルホニルピペリジン)カルボキサミド (化合物 57)

実施例 55 と同様にして、N,N-ジメチルカルバモイルクロリドの代わりにメタンスルホニルクロリドを用い、実施例 29 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) より、標記化合物 57 (123 mg, 56 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.80-2.00 (m, 4H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.99 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 4H), 3.76 (ddd,  $J$  = 3.8, 3.8, 14.6 Hz, 2H), 3.88 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 4H), 6.52 (dd,  $J$  = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 9.67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 441.

### 【実施例 58】

#### 【0131】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[1-(N,N-ジメチルスルファモイル)ピペリジン]カルボキサミド（化合物58）

実施例55と同様にして、N,N-ジメチルカルバモイルクロリドの代わりにN,N-ジメチルスルファモイルクロリドを用い、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(126 mg, 0.50 mmol)より、標記化合物58(103 mg, 44%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.70-1.95 (m, 4H), 2.25-2.45 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.99 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.78 (ddd,  $J$  = 3.8, 3.8, 14.8 Hz, 2H), 3.89 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 6.52 (dd,  $J$  = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 9.75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 470.

### 【実施例 59】

#### 【0132】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-ブロモメチルベンズアミド（化合物59）

4-ブロモメチル安息香酸(2.24 g, 10.4 mmol)をトルエン(80 mL)に溶解し、塩化チオニル(7.59 mL, 104 mmol)を加えて6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をTHF(50 mL)に溶解し、実施例29の工程1で得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール(2.00 g, 7.97 mmol)、トリエチルアミン(1.67 mL, 12.0 mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(97.6 mg, 0.80 mmol)を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷した後、酢酸エチルと10%炭酸ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル(9:1))で精製することにより、標記化合物59(3.29 g, 92%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.03 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.89 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 4.59 (s, 2H), 6.40 (dd,  $J$  = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 2.2, 8.6 Hz, 2H), 7.83 (dd,  $J$  = 2.2, 8.6 Hz, 2H), 10.56 (br s, 1H).

### 【実施例 60】

#### 【0133】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(1-イミダゾリルメチル)ベンズアミド（化合物60）

化合物59(448 mg, 1.00 mmol)をDMFに溶解し、イミダゾール(204 mg, 3.00 mmol)を加えた。65℃で2時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール(20:1))で精製することにより、標記化合物60(348 mg, 80%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.03 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 3.90 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 4H), 5.23 (s, 2H), 6.52 (dd,  $J$  = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 9.45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 436.

## 【実施例 6 1】

## 【0134】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(4-ヒドロキシピペリジノメチル)ベンズアミド(化合物61)

実施例60と同様にして、イミダゾールの代わりに4-ヒドロキシピペリジンを、DMFの代わりに1,4-ジオキサンを用い、化合物59(448 mg, 1.00 mmol)より標記化合物61(351 mg, 75 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.50-1.70 (m, 3H), 1.88-1.93 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 3.03 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 6.49 (dd, J = 1.9, 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>469.

## 【実施例 6 2】

## 【0135】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(モルホリノメチル)ベンズアミド(化合物62)

実施例60と同様にして、イミダゾールの代わりにモルホリンを、DMFの代わりに1,4-ジオキサンを用い、化合物59(448 mg, 1.00 mmol)より標記化合物62(36.5 mg, 8 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.46 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 6.50 (dd, J = 1.6, 3.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>455.

## 【実施例 6 3】

## 【0136】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-[N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノメチル]ベンズアミド(化合物63)

実施例60と同様にして、イミダゾールの代わりにN-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミンを、DMFの代わりに1,4-ジオキサンを用い、化合物59(448 mg, 1.00 mmol)より、標記化合物(173 mg, 38 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.74 (s, 3H), 2.94 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 1.6, 3.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>457.

## 【実施例 6 4】

## 【0137】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(2-オキソピペリジノメチル)ベンズアミド(化合物64)

## 工程 1

60 %水素化ナトリウム(600 mg, 15.0 mmol)をDMF(30 mL)に懸濁させ、2-ピペリドン(1.49 g, 15.0 mmol)を加え、室温で30分間攪拌し、次いで4-ブロモメチル安息香酸メチル(2.29 g, 10.0 mmol)のDMF(10 mL)溶液を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応液を飽和食塩水に注入し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-メタノール(9:1))で精製することにより、4-(2-オキソピペリジノメチル)安息香酸メチル(2.47 g, 100 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.74-1.85 (m, 4H), 2.46-2.51 (m, 2H), 3.20-3.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

### 工程 2

工程 1 で得られた 4-(2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸メチル (2.47 g, 10.0 mmol) をメタノール (30 mL) および水 (10 mL) に溶解し、水酸化リチウム・一水和物 (2.10 g, 50.0 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に 6 mol/L 塩酸を加えて pH を 1 に調整し、次いでクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-(2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸 (629 mg, 27 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.69-1.75 (m, 4H), 2.27-2.34 (m, 2H), 3.14-3.22 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

### 工程 3

工程 2 で得られた 4-(2-オキソピペリジノメチル) 安息香酸 (233 mg, 1.00 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、塩化チオニル (5 mL) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルム (5 mL) に溶解し、実施例 2 9 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に加えた。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (20:1)) で精製することにより、標記化合物 6 4 (68.3 mg, 29 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.81-1.84 (m, 4H), 2.48-2.51 (m, 2H), 3.03 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.90 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 0.5, 3.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 0.5, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 9.45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 467.

### 【実施例 6 5】

#### 【0138】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジルメチル) ベンズアミド (化合物 6 5)

実施例 6 4 と同様にして、2-ピペリドンの代わりに 2-ヒドロキシピリジンを用い、実施例 2 9 の工程 1 で得られる 2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノチアゾール (126 mg, 0.50 mmol) より、標記化合物 6 5 (66.2 mg, 29 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.89 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 5.21 (s, 2H), 6.20 (ddd, J = 1.4, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 1.9, 3.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 1.4, 8.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.2, 6.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 2.2, 6.5, 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 0.8, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 463.

### 【実施例 6 6】

#### 【0139】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルピペラジニル) チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 6 6)

実施例 2 9 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-メチルピペラジン (0.51 mL, 4.5 6 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (224 mg, 0.91 mmol) より標記化合物 6 6 (108 mg, 32 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.47 (s, 3H), 2.70-2.81 (m, 4H), 3.10-3.19 (m, 4H), 6.40 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 370.

### 【実施例 6 7】

#### 【0140】

N-[5-(4-エチルピペラジニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物67)

実施例29と同様にして、モルホリンの代わりに1-エチルピペラジン(1.18 mL, 8.50 mmol)を用い、参考例7で得られる化合物g(417 mg, 1.70 mmol)より標記化合物67(319 mg, 49%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.14(t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.52(dd, J = 7.2, 14.5 Hz, 2H), 2.64-2.68(m, 4H), 3.07-3.10(m, 4H), 6.42(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.80(dd, J = 0.6, 3.3 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 0.6, 1.8 Hz, 1H), 7.67(dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 8.76(dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>384.

### 【実施例68】

#### 【0141】

N-[5-(4-ベンジルピペラジニル)-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物68)

#### 工程1

実施例29の工程1と同様にして、モルホリンの代わりに1-ベンジルピペラジン(3.46 mL, 19.9 mmol)を用い、参考例7で得られる化合物g(1.00 g, 4.08 mmol)より、2-アミノ-5-(4-ベンジルピペラジニル)-4-(2-フリル)チアゾール(1.09 g, 78%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.60-2.63(m, 4H), 2.88-2.91(m, 4H), 3.57(s, 2H), 4.91(br s, 2H), 6.46(dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.85(dd, J = 0.9, 3.5 Hz, 1H), 7.26-7.34(m, 5H), 7.40(dd, J = 0.9, 1.8 Hz, 1H).

#### 工程2

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに工程1で得られた2-アミノ-5-(4-ベンジルピペラジニル)-4-(2-フリル)チアゾール(500 mg, 1.46 mmol)を用い、標記化合物68(359 mg, 55%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.70-2.88(m, 4H), 3.09-3.23(m, 4H), 3.74(s, 2H), 6.41(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.75(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.30-7.43(m, 6H), 7.67(d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.75(d, J = 6.2 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>446.

### 【実施例69】

#### 【0142】

N-[4-(2-フリル)-5-チオモルホリノチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物69)

実施例29と同様にして、モルホリンの代わりにチオモルホリン(1.03 mL, 10.2 mmol)を用い、参考例7で得られる化合物g(500 mg, 2.04 mmol)より、標記化合物69(593 mg, 78%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.84-2.87(m, 4H), 3.25-3.28(m, 4H), 6.45(dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.81(d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.34(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69(dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 8.78(dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 10.2(br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup>373.

### 【実施例70】

#### 【0143】

N-[4-(2-フリル)-5-(1-オキソチオモルホリノ)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物70)

#### 工程1

実施例69において、中間体として得られる2-アミノ-4-(2-フリル)-5-チオモルホリノチアゾール(972 mg, 3.64 mmol)をジクロロメタン(18 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(1.32 g, 7.63 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール（50:1））で精製することにより、2-アミノ-4-（2-フリル）-5-（1-オキソチオモルホリノ）チアゾール（724 mg, 70%）を得た。

### 工程2

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに2-アミノ-4-（2-フリル）-5-モルホリノチアゾールの代わりに工程1で得られた2-アミノ-4-（2-フリル）-5-（1-オキソチオモルホリノ）チアゾール（724 mg, 2.55 mmol）を用い、標記化合物70（752 mg, 76%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.93-3.33 (m, 8H), 6.61 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.79 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 389.

### 【実施例71】

#### 【0144】

N-[4-（2-フリル）-5-（1, 1-ジオキソチオモルホリノ）チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド（化合物71）

実施例70の工程1と同様にして、2-アミノ-4-（2-フリル）-5-チオモルホリノチアゾールの代わりに化合物69を用い、標記化合物71（365 mg, 48%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.21-3.24 (m, 4H), 3.52-3.56 (m, 4H), 6.47 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 405.

### 【実施例72】

#### 【0145】

N-[4-（2-フリル）-5-ピペリジノチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド（化合物72）

実施例29と同様にして、モルホリンの代わりにピペリジン（0.74 mL, 7.44 mmol）を用い、参考例7で得られる化合物g（365 mg, 1.49 mmol）より標記化合物72（354 mg, 67%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.59-1.62 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 4H), 2.92-2.96 (m, 4H), 6.34 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 353.

### 【実施例73】

#### 【0146】

N-[4-（2-フリル）-5-（2-メチルピペリジノ）チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド（化合物73）

実施例29と同様にして、モルホリンの代わりに2-メチルピペリジン（0.75 mL, 6.35 mmol）を用い、参考例7で得られる化合物g（312 mg, 1.27 mmol）より標記化合物73（155 mg, 33%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.00-1.02 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 367.

### 【実施例74】

#### 【0147】

N-[4-（2-フリル）-5-（4-オキソピペリジノ）チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド（化合物74）

## 工程 1

実施例29の工程1と同様にして、モルホリンの代わりに1, 4-ジオキサー8-アザスピロ[4.5]デカン(3.82 mL, 29.8 mmol)を用い、参考例7で得られる化合物g(1.46 g, 5.96 mmol)より2-アミノ-5-(1, 4-ジオキサー8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-4-(2-フリル)チアゾール(1.54 g, 84%)を得た。

## 工程 2

工程1で得られた2-アミノ-5-(1, 4-ジオキサー8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-4-(2-フリル)チアゾール(1.00 g, 3.25 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、2 mol/L塩酸(5 mL)を加え、4時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製することにより2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(4-オキソピペリジノ)チアゾール(151 mg, 18%)を得た。

## 工程 3

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに工程2で得られた2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(4-オキソピペリジノ)チアゾール(151 mg, 0.54 mmol)を用い、標記化合物74(151 mg, 72%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.62-2.71(m, 4H), 3.36-3.40(m, 4H), 6.44(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.83(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70(d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.76(d, J = 6.2 Hz, 2H), 10.8(br s, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 367.

## 【実施例75】

## 【0148】

N-[4-(2-フリル)-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物75)

## 工程 1

実施例29の工程1と同様にして、モルホリンの代わりに1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン(1.28 mL, 10.2 mmol)を用い、参考例7で得られる化合物g(500 mg, 2.04 mmol)より2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)チアゾール(524 mg, 86%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.04-3.08(m, 2H), 3.17-3.21(m, 2H), 4.08(s, 2H), 4.86(br s, 2H), 6.40(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.80(dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.05-7.20(m, 4H), 7.40(dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H).

## 工程 2

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに工程1で得られた2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)チアゾール(250 mg, 0.84 mmol)を用い、標記化合物75(133 mg, 39%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.11(t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.35(t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.24(s, 2H), 6.41(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.79(d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.09-7.26(m, 4H), 7.34(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73(d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.80(d, J = 6.1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 401.

## 【実施例76】

## 【0149】

N-[5-ジメチルアミノ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物76)

実施例29と同様にして、モルホリンの代わりに2 mol/Lジメチルアミンメタノール溶液(1.53 mL, 3.06 mmol)を用い、参考例7で得られる化合物g(150 mg, 0.61 mmol)より標記化合物76(79.2 mg, 41%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.80(s, 6H), 6.41(dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74(d, J

= 3.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 315.

【実施例 77】

【0150】

N- {4- (2-フリル)-5- [N- (2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ] チアゾール-2-イル}-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 77)

工程 1

実施例 29 の工程 1 と同様にして、モルホリンの代わりに N- (2-メトキシエチル)-N-メチルアミン (909 mg, 10.2 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) より 2-アミノ-4- (2-フリル)-5- [N- (2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ] チアゾール (363 mg, 70 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.90 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 6.40 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.40 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル)-5- [N- (2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ] チアゾール (150 mg, 0.62 mmol) を用い、標記化合物 77 (195 mg, 88 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.90 (s, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.51-3.54 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.84 (d, J = 6.2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 359.

【実施例 78】

【0151】

N- {4- (2-フリル)-5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール-2-イル}-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 78)

工程 1

実施例 29 の工程 1 と同様にして、モルホリンの代わりに N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミン (1.41 ml, 10.2 mmol) を用い、参考例 7 で得られる化合物 g (500 mg, 2.04 mmol) より 2-アミノ-4- (2-フリル)-5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール (349 mg, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.70 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 5.03 (br s, 2H), 6.36 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H).

工程 2

実施例 1 と同様にして、化合物 a の代わりに工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル)-5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール (200 mg, 0.67 mmol) を用い、標記化合物 78 (143 mg, 53 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.83 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 2H), 3.41-3.46 (m, 2H), 6.38 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.82 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 406.

【実施例 79】

【0152】

N- [5- (4-ベンジルピペラジニル)-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] アセトアミド (化合物 79)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 68 の工程 1 で得られた 2-アミノ

— 5 — (4-ベンジルピペラジニル) — 4 — (2-フリル) チアゾール (458 mg, 1.87 mmol) を用い、標記化合物 7 9 (458 mg, 77 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 1.99 (s, 3H), 2.63-2.66 (m, 4H), 3.01-3.04 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 6.49 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 6H), 10.9 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 383.

#### 【実施例 8 0】

##### 【0 1 5 3】

N — [4 — (2-フリル) — 5 — ピペラジニルチアゾール — 2 — イル] アセトアミド フマル酸塩 (化合物 8 0)

化合物 7 9 (274 mg, 0.72 mmol) をメタノール (7 ml) に溶解し、10 % パラジウム-炭素 (274 mg) を加え、水素雰囲気下、50 °C で 24 時間攪拌した。反応液をセライトを通してろ過した後、ろ液を濃縮することにより標記化合物のフリーアイドを得た。得られたフリーアイドをエタノール (5 ml) に溶解し、フマル酸 (83.0 mg, 0.51 mmol) を加え、析出した固体をろ取することにより標記化合物 8 0 (40.1 mg, 14 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.10 (s, 3H), 2.97-3.06 (m, 4H), 3.14-3.21 (m, 4H), 6.58 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 293.

#### 【実施例 8 1】

##### 【0 1 5 4】

N — [4 — (2-フリル) — 5 — (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン — 2 — イル) チアゾール — 2 — イル] アセトアミド (化合物 8 1)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 7 5 の工程 1 で得られた 2-アミノ — 4 — (2-フリル) — 5 — (1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン — 2 — イル) チアゾール (267 mg, 0.89 mmol) を用い、標記化合物 8 1 (225 mg, 74 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.11 (s, 3H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 6.55 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 0.8, 3.3 Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 4H), 7.67 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 12.1 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 340.

#### 【実施例 8 2】

##### 【0 1 5 5】

N — [5 — (1, 4-ジオキサ — 8 — アザスピロ [4.5] デカン — 8 — イル) — 4 — (2-フリル) チアゾール — 2 — イル] アセトアミド (化合物 8 2)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 7 4 の工程 1 で得られた 2-アミノ — 5 — (1, 4-ジオキサ — 8 — アザスピロ [4.5] デカン — 8 — イル) — 4 — (2-フリル) チアゾール (510 mg, 1.66 mmol) を用い、標記化合物 8 2 (488 mg, 84 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.87-1.91 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 4H), 3.98 (s, 4H), 6.47 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 10.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 350.

#### 【実施例 8 3】

##### 【0 1 5 6】

N — {4 — (2-フリル) — 5 — [N — (2-メトキシエチル) — N — メチルアミノ] チアゾール — 2 — イル} アセトアミド フマル酸塩 (化合物 8 3)

実施例 2 と同様にして、化合物 a の代わりに実施例 7 7 の工程 1 で得られた 2-アミノ — 4 — (2-フリル) — 5 — [N — (2-メトキシエチル) — N — メチルアミノ] チアゾール (160 mg, 0.63 mmol) を用い、標記化合物のフリーアイドを得た。得られたフリーアイドをエタノール (5 ml) に溶解し、フマル酸 (146 mg, 1.26 mmol) を加え、析出した固体をろ取することにより標記化合物 8 3 (39.8 mg, 15 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.09 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 2H), 6.56 (dd,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J$  = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 12.1 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 296.

#### 【実施例 8 4】

##### 【0157】

N- {4- (2-フリル) -5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール-2-イル} アセトアミド フマル酸塩 (化合物 8 4)

実施例 8 3 と同様にして、2-アミノ-4- (2-フリル) -5- [N- (2-メトキシエチル) -N-メチルアミノ] チアゾールの代わりに実施例 7 8 の工程 1 で得られた 2-アミノ-4- (2-フリル) -5- {N-メチル-N- [2- (2-ピリジル) エチル] アミノ} チアゾール (108 mg, 0.36 mmol) を用い、標記化合物 8 4 (20.2 mg, 12 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.11 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.92 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 6.28-6.29 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.43-8.56 (m, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 343.

#### 【実施例 8 5】

##### 【0158】

N- [5-ホルミル-4- (2-フリル) チアゾール-2-イル] -4-ピリジンカルボキサミド (化合物 8 5)

参考例 8 で得られる化合物 h (684 mg, 3.52 mmol) を DMF (17 mL) に溶解し、イソニコチン酸 (867 mg, 7.04 mmol)、EDC 塩酸塩 (1.35 g, 7.04 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (1.08 g, 7.04 mmol) を加えた。50 °C で 3 時間攪拌した後、反応液に水を加え、析出した結晶をろ取することにより、標記化合物 8 5 (546 mg, 52 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 6.77 (dd,  $J$  = 1.7, 3.5 Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 3H), 8.84 (dd,  $J$  = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 10.46 (s, 1H), 13.60 (br s, 1H).

#### 【実施例 8 6】

##### 【0159】

N- [4- (2-フリル) -5-モルホリノメチルチアゾール-2-イル] -4-ピリジンカルボキサミド (化合物 8 6)

化合物 8 5 (250 mg, 0.84 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (4 mL) に溶解し、モルホリン (0.15 mL, 1.67 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (531 mg, 2.51 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (30:1)) で精製することにより標記化合物 8 6 (302 mg, 98 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 3.31-3.34 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 6.62 (dd,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J$  = 0.9, 3.3 Hz, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 0.9, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (dd,  $J$  = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 8.81 (dd,  $J$  = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 13.02 (br s, 1H)

ESIMS m/z: [M-H]<sup>+</sup> 371.

#### 【実施例 8 7】

##### 【0160】

N- [4- (2-フリル) -5-チオモルホリノメチルチアゾール-2-イル] -4-ピリジンカルボキサミド (化合物 8 7)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりにチオモルホリン (0.17 mL, 1.67 mmol) を用い、化合物 8 5 (250 mg, 0.84 mmol) より標記化合物 8 7 (272 mg, 84 %) を得

た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.71-2.74 (m, 4H), 3.86-2.89 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.40 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.8, 4.4 Hz, 2H), 8.77 (dd, J = 1.8, 4.4 Hz, 2H), 10.6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 387.

### 【実施例 8 8】

#### 【0161】

N-[4-(2-フリル)-5-ピロリジノメチルチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 8 8)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりにピロリジン (0.14 mL, 1.67 mmol) を用い、化合物 8 5 (250 mg, 0.84 mmol) より標記化合物 8 8 (249 mg, 84 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.80-1.84 (m, 4H), 2.65-2.72 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 355.

### 【実施例 8 9】

#### 【0162】

N-[4-(2-フリル)-5-(4-メチルピペラジニルメチル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 8 9)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりに 1-メチルピペラジン (0.15 mL, 1.34 mmol) を用い、化合物 8 5 (200 mg, 0.67 mmol) より標記化合物 8 9 (142 mg, 55 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 2.98 (s, 3H), 3.37-3.72 (m, 8H), 4.77 (s, 2H), 6.61 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 9.09 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 384.

### 【実施例 9 0】

#### 【0163】

N-[4-(2-フリル)-5-(ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8-イルメチル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 9 0)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりに EP 472826 号に記載の方法で得られたオクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン (300 mg, 2.11 mmol) を用い、化合物 8 5 (316 mg, 1.05 mmol) より標記化合物 9 0 (212 mg, 47 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.91-1.98 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 4H), 2.64-2.78 (m, 3H), 2.96-2.99 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.63-3.69 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 6.41 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 426.

### 【実施例 9 1】

#### 【0164】

N-[4-(2-フリル)-5-[(2-モルホリノエチルアミノ)メチル]チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド 二塩酸塩 (化合物 9 1)

実施例 8 6 と同様にして、モルホリンの代わりに N-(2-アミノエチル)モルホリン (0.18 mL, 1.34 mmol) を用い、化合物 8 5 (200 mg, 0.67 mmol) より標記化合物のフリーリー体を得た。得られたフリーリー体をエタノール (4 mL) に溶解し、4 mol/L 塩化水素/酢酸エチル溶液 (0.30 mL) を加え、析出した固体をろ取することにより、標記化合物 9 1 (40.3 mg, 12 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD,  $\delta$  ppm): 3.10-3.39 (m, 6H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.87-3.94 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.63 (dd,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 8.86 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 414.

### 【実施例 9 2】

#### 【0165】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール (化合物 9 2)

#### 工程 1

参考例 7 で得られる化合物 g (12.0 g, 49.0 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (2 1.3 g, 97.9 mmol)、トリエチルアミン (17.1 mL, 122 mmol) および N, N-ジメチルアミノピリジン (0.60 g, 4.91 mmol) を DMI (200 mL) に溶解し、室温で終夜攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル (5:1)) で精製することにより 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-フリル)チアゾール (14.2 g, 84 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.49 (s, 9H), 6.64 (dd,  $J$  = 2.0, 3.3 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 0.7, 2.0 Hz, 1H).

#### 工程 2

工程 1 で得られた 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-フリル)チアゾール (3.10 g, 8.98 mmol) を THF (45 mL) に溶解し、-78 °C、アルゴン気流下で 1. 58 mol/L n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (14.2 mL, 2 2.5 mmol) を加えた。反応液を-78 °Cで 10 分間攪拌後、DMF (14.2 mL, 183 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル (4:1)) で精製することにより、標記化合物 9 2 (1.50 g, 57 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.50 (s, 9H), 6.57 (dd,  $J$  = 1.8, 3.4 Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J$  = 0.8, 3.4 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H).

### 【実施例 9 3】

#### 【0166】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノメチルチアゾール (化合物 9 3)

化合物 9 2 (1.58 g, 5.37 mmol) およびモルホリン (0.64 mL, 10.7 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (26 mL) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.41 g, 16.1 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌した後、反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (3:0:1)) で精製することにより、標記化合物 9 3 (1.15 g, 57 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.50 (s, 9H), 2.56-2.60 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.47 (dd,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J$  = 0.7, 1.8 Hz, 1H).

### 【実施例 9 4】

#### 【0167】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノメチルチアゾール-2-イル]-3-ピリジンカルボキサミド (化合物 9 4)

#### 工程 1

化合物 9 3 (1.15 g, 0.32 mmol) をトリフルオロ酢酸 (12 mL) に溶解した。室温で 3

0分間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルム-2-プロパノール(4:1)を加え、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノメチルチアゾール(835mg, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, δ ppm): 2.50-2.53 (m, 4H), 3.65-3.68 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 6.47 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H).

### 工程2

工程1で得られた2-アミノ-4-(2-フリル)-5-モルホリノメチルチアゾール(225mg, 0.85mmol)をDMF(4mL)に溶解し、ニコチン酸クロリド塩酸塩(302mg, 1.70mmol)とトリエチルアミン(0.24mL, 1.70mmol)を加えた。室温で4時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(1:1))で精製することにより、標記化合物94(73.0mg, 23%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 2.60-2.63 (m, 4H), 3.74-3.77 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 6.42 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 9.18-9.19 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 369.

### 【実施例95】

#### 【0168】

N-[5-カルボキシ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物95)

化合物24(840mg, 2.45mmol)をTHF(5mL)およびメタノール(5mL)に溶解し、4mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3mL)を加え60℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に2mol/L塩酸を加えて中和した後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物95(411mg, 53%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.68 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.0, 3.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.0, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.7, 4.8 Hz, 2H), 8.94 (dd, J = 1.7, 4.8 Hz, 2H).

### 【実施例96】

#### 【0169】

N-[4-(2-フリル)-5-モルホリノカルボニルチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物96)

化合物95(410mg, 1.30mmol)、モルホリン(0.14mL, 1.60mmol)、EDC塩酸塩(500mg, 2.60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(400mg, 2.60mmol)およびトリエチルアミン(0.36mL, 2.60mmol)をDMF(5mL)に溶解した。室温で3時間攪拌した後、反応液に水とクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノールから再結晶することにより、標記化合物96(159mg, 34%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 3.64 (br s, 8H), 6.39 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 2H), 8.81 (dd, J = 1.6, 4.5 Hz, 2H), 10.82 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M-H]<sup>-</sup> 383.

### 【実施例97】

#### 【0170】

N-[4-(2-フリル)-5-(N,N-ジメチルカルバモイル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物97)

実施例96と同様にして、モルホリンの代わりに2mol/Lジメチルアミン/メタノ

ール溶液 (0.42 mL, 0.85 mmol) を用い、化合物 95 (250 mg, 0.79 mmol) より標記化合物 97 (85.1 mg, 31 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.81 (br s, 3H), 3.01 (br s, 3H), 6.62 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 0.7, 3.3 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 6.1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: [M-H]<sup>+</sup> 343.

### 【実施例 98】

#### 【0171】

N-[4-(2-フリル)-5-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 98)

実施例 96 と同様にして、モルホリンの代わりに N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (810 mg, 8.30 mmol) を用い、化合物 95 (1.31 g, 4.15 mmol) より標記化合物 98 (1.20 g, 81 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.38 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.40 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 0.7, 3.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H), 8.82 (dd, J = 1.7, 4.6 Hz, 2H).

### 【実施例 99】

#### 【0172】

N-[5-ベンゾイル-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 99)

化合物 98 (354 mg, 0.99 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、氷冷下、3 mol/L 臭化フェニルマグネシウム/ジエチルエーテル溶液 (1.32 mL, 3.96 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエタノールでリスラリーすることにより標記化合物 99 (220 mg, 59 %) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 6.52 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 0.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H), 8.84 (dd, J = 1.7, 4.4 Hz, 2H). ESIMS m/z: [M+H]<sup>+</sup> 376.

### 【実施例 100】

#### 【0173】

N-[4-(5-ブロモフラン-2-イル)-5-モルホリノチアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド (化合物 100)

実施例 29 と同様にして、参考例 7 で得られる化合物 g の代わりに参考例 9 で得られる化合物 i (379 mg, 1.17 mmol) を用い、標記化合物 100 (156 mg, 53 %) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 3.01-3.05 (m, 4H), 3.88-3.91 (m, 4H), 6.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 8.80 (dd, J = 1.5, 4.4 Hz, 2H), 10.31 (br s, 1H)

APCIMS m/z: [<sup>79</sup>BrM+H]<sup>+</sup> 435, [<sup>81</sup>BrM+H]<sup>+</sup> 437.

参考例 1：2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)チアゾール (化合物 a)

### 工程 1

1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノン (4.15 g, 22.2 mmol) を酢酸 (22 mL) に溶解し、臭素 (3.54 g, 22.2 mmol) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水で冷却した後、酢酸エチルを加え、析出した結晶をろ取することにより、2-ブロモ-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (7.59 g, 99%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.58 (dd, J = 1.7, 3.7 Hz, 1H), 7.01 (1H, s), 7.91 (dd, J = 0.8, 3.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 0.8, 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 2H),

8.97 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H).

### 工程2

2-ブロモ-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)エタノン臭化水素酸塩 (7.59 g, 21.9 mmol) をエタノール (110 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (3.35 mL, 24.1 mmol) を加え、室温で30分間攪拌し、次いでチオ尿素 (1.83 g, 24.1 mmol) を加え30分間加熱還流した。室温まで放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール (10:1)) で精製することにより、標記化合物a (5.10 g, 96%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 6.55 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J = 1.7, 6.3$  Hz, 2H), 7.43 (br s, 2H), 7.60 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 1.7, 6.3$  Hz, 2H).

参考例2：2-アミノ-4-(2-フリル)-5-(2-ピリジル)チアゾール (化合物b)

参考例1と同様にして、1-(2-フリル)-2-(2-ピリジル)エタノン (936 mg, 5.00 mmol) より標記化合物b (155 mg, 13%, 2工程) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 6.56 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.62 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 1.7, 4.4$  Hz, 2H), 7.44 (br s, 2H), 7.60 (dd,  $J = 0.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 1.7, 4.4$  Hz, 2H).

参考例3：2-アミノ-4-(2-フリル)-5-フェニルチアゾール (化合物c)

参考例1と同様にして、1-(2-フリル)-2-フェニルエタノン (2.75 g, 14.8 mmol) より標記化合物c (1.47 g, 41%, 2工程) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 6.43-6.47 (m, 2H), 7.14 (br s, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.49 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H).

参考例4：2-アミノ-5-ベンジル-4-(2-フリル)チアゾール臭化水素酸塩 (化合物d)

1-(2-フリル)-3-フェニルプロパノン (1.19 g, 5.94 mmol) を用い、参考例1の工程1と同様にして調製した2-ブロモ-1-(2-フリル)-3-フェニルプロパノン (1.66 g, 5.94 mmol) をアセトニトリル (15 mL) に溶解し、チオ尿素 (0.49 g, 6.44 mmol) を加えて1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、析出した固体をろ取することにより、標記化合物d (1.21 g, 60%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 4.25 (s, 2H), 6.70 (dd,  $J = 1.7, 3.3$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.90 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 9.05 (br s, 2H).

参考例5：2-アミノ-5-エトキシカルボニル-4-(2-フリル)チアゾール臭化水素酸塩 (化合物e)

参考例4と同様にして、フロイル酢酸エチル (2.73 g, 15 mmol) より標記化合物e (2.91 g, 61%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.63 (dd,  $J = 1.7, 3.5$  Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J = 0.7, 3.5$  Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.79 (dd,  $J = 0.7, 1.7$  Hz, 1H).

参考例6：2-アミノ-4-(2-フリル)-5-メチルチアゾール (化合物f)

参考例1と同様にして、1-(2-フリル)プロパノン (500 mg, 4.03 mmol) より標記化合物f (245 mg, 34%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 2.48 (s, 3H), 4.82 (br s, 2H), 6.45 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 0.7, 3.3$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 0.7, 1.8$  Hz, 1H)

参考例7：2-アミノ-5-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール (化合物g)

### 工程1

2-アセチルフラン (5.1 g, 46.0 mmol) をジクロロメタン (50 mL) およびメタノール (50 mL) に溶解し、テトラn-ブチルアンモニウムトリブロミド (22.3 g, 46.0 mmol)

を加えた。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアセトニトリル(60 mL)に溶解し、チオ尿素(3.5 g, 46.0 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、得られた固体を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルに加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(3:1))で精製することにより、2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール(1.53 g, 20%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.17 (br s, 2H), 6.43 (dd, J = 2.0, 3.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

## 工程2

工程1で得られた2-アミノ-4-(2-フリル)チアゾール(330 mg, 1.99 mmol)をクロロホルム(4 mL)に懸濁し、N-ブロモコハク酸イミド(360 mg, 2.02 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、標記化合物g(438 mg, 90%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.08 (br s, 2H), 6.48 (dd, J = 2.0, 3.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

## 参考例8：2-アミノ-5-ホルミル-4-(2-フリル)チアゾール(化合物h)

実施例92で得られる化合物92(6.71 g, 22.8 mmol)をトリフルオロ酢酸(67 mL)に溶解し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液およびクロロホルム-2-プロパノール(4:1)を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより標記化合物h(4.43 g, 100%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.68 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 0.8, 3.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 0.8, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (br s, 2H), 10.16 (s, 1H).

## 参考例9：2-アミノ-5-ブロモ-4-(5-ブロモフラン-2-イル)チアゾール(化合物i)

参考例7で得られる化合物g(500 mg, 2.04 mmol)をDMF(10 mL)に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド(363 mg, 2.04 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液に水と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル(4:1))で精製することにより、標記化合物i(379 mg, 57%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 5.16 (br s, 2H), 6.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H)

## 参考例10：N-[5-ブロモ-4-(2-フリル)チアゾール-2-イル]-4-ピリジンカルボキサミド(化合物j)

実施例1と同様にして、化合物aの代わりに参考例7で得られる化合物g(332 mg, 1.36 mmol)を用い、標記化合物j(382 mg, 81%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 6.68 (dd, J = 1.8, 3.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 13.48 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [<sup>79</sup>BrM-H]<sup>+</sup> 348, [<sup>81</sup>BrM-H]<sup>+</sup> 350.

## 製剤例1：錠剤(化合物1)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物1、40 g、乳糖286.8 gおよび馬鈴薯澱粉60 gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2 gを加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分2

0 mg を含有する)を得る。

処方 化合物1	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

製剤例2：錠剤(化合物86)

化合物86、40gを用い、製剤例1と同様にして、標記錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

処方 化合物86	20	mg
乳糖	143.4	mg
馬鈴薯澱粉	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

製剤例3：注射剤(化合物99)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物99、1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

処方 化合物99	2	mg
D-マンニトール	10	mg
塩酸	適量	
水酸化ナトリウム水溶液	適量	
注射用蒸留水	適量	
	2.00	mL

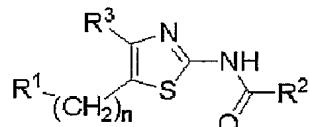
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 チアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有し、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体が関与する各種疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、うつ病、脳梗塞または心筋梗塞などの虚血性疾患など）の治療および／または予防に有用なチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩などを提供すること。

【解決手段】 一般式（I）

【化11】



(I)

（式中、nは0～3の整数を表し、

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換の低級アルキルなどを表し、R<sup>3</sup>は、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールなどを表す）で表されるチアゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗剤などを提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-432777

出願人履歴情報

識別番号 [000001029]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住所 東京都千代田区大手町1丁目6番1号  
氏名 協和醸酵工業株式会社